

На правах рукописи

РАЗЫКОВА Гулнора Вахидовна

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ГЕРАНОРЕТИНОЛА,
ЛАВРОВОГО И ЛИМОННОГО ЭФИРНЫХ МАСЕЛ
(экспериментальное исследование)**

14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**



Душанбе 2012

**Работа выполнена в отделе обмена веществ, иммунологии и фармакологии
Государственного научно-исследовательского института питания.**

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Азонов Джахон Азонович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук
Саидов Алижан Аброрович
Институт химии им. В.И. Никитина
АН Республики Таджикистан

доктор биологических наук, профессор
Гиесов Тавакал Джураевич
Таджикский Национальный
университет, факультет биологии

Ведущая организация: Кафедра Фармакологии
Таджикского государственного
медицинского университета им.
Абуали ибн Сино

Защита состоится «15» мая 2012 года в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета КМ 047.003.01 при Институте химии им.В.И. Никитина АН Республики Таджикистан по адресу: 734063, г. Душанбе, ул. Айни, 299/2.

Сайт института: www.chemistry.tj E-mail: ri52@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института химии им. В.И. Никитина АН Республики Таджикистан.

Автореферат разослан «12» апреля 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук



Рахимов И.Ф.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. К началу XXI в. основную опасность для здоровья населения и проблему для здравоохранения стали представлять неинфекционные заболевания и в первую очередь болезни сердечно-сосудистой системы, которые в настоящее время являются основной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения. От сердечно-сосудистых заболеваний в мире ежегодно умирает более 15 млн. человек, при этом большинство из них не доживает до 65 лет (Чазов Е.И., 2002). В настоящее время смертность трудоспособного населения в структуре болезней системы кровообращения составляет 78%, из них 51 и 27% приходится на долю коронарной болезни сердца и мозгового инсульта соответственно (Шарманов Т.Р., 2000; Оганов Р.Г. и соавт., 2002). В странах СНГ и некоторых странах Европы и Азии в патогенезе вышеперечисленных заболеваний наряду с гиперлипидемией и гиперхолестеринемией, важную роль играют воспаление, окислительный стресс, нарушение функций эндотелия, гомеостаза и обмена веществ (Баркаган З.С., 2006; Fruchart J.C. et al., 2003, 2007).

Заболевания сердечно-сосудистой системы многочисленны. Одни из них являются болезнями преимущественно сердца, другие – главным образом артерий или вен, третьи поражают сердечно-сосудистую систему в целом. Основной причиной заболеваний является атеросклероз сосудов, который приводит к развитию ИБС, инфаркта и инсульта с летальным исходом. Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия являются главными факторами риска возникновения атеросклероза, и как следствие этого ИБС, стеатоза печени и ЖКБ (Anderson K.M. et al., 1987; Мансуров Х.Х., 1991; Бубнова М.Г., 2004). Необходимо отметить, что сахарный диабет также ускоряет развитие атеросклероза, который чаще возникает до появления клинических признаков и установления наличия гипергликемии. Примерно 75% смертельных исходов у больных сахарным диабетом обусловлены коронарным, 25% – церебральным и периферическим атеросклерозом (Исмоилова Н.Ю., 2011). В настоящее время в этиопатогенетической терапии атеросклероза, ИБС, ЖКБ и стеатоза печени приоритет отдается применению холестеринснижающих, гиполипидемических, антиоксидантных, флавоноидных и эфиромасличных лекарственных соединений синтетического и природного происхождения. Нормализующее влияние на содержание холестерина и обмен липопротеинов могут оказывать вещества различной химической структуры, относящиеся к различным фармакотерапевтическим группам. Антиатеросклеротические средства дифференцируются на несколько групп в зависимости от преимущественного воздействия на отдельные этапы обмена холестерина. Основными из них являются:

- средства, снижающие всасывание холестерина и желчных кислот из кишечника;
- средства, влияющие на транспорт холестерина;
- ингибиторы синтеза холестерина в печени;
- средства, влияющие на катаболизм и выведение холестерина;
- разные гиполипидемические препараты и комбинированные средства.

На сегодняшний день, важное место отводится статинам – ингибиторам ключевого фермента синтеза холестерина 3-окси-3-метилглутарил-КоА редуктазы (Российские рекомендации ВНОК, 2007). Установлено, что статины обладают комплексным антиатерогенным механизмом действия и, кроме снижения уровня холестерина в крови, ингибируют процессы воспаления и окислительного стресса, нормализуя при этом функцию эндотелия и систему гомеостаза (Bellosta S. et al., 2000; Pereira E.C. et al., 2004; Landmesser U. et al., 2005; Fruchart J.C. et al., 2003, 2007), что в конечном итоге, по данным метаанализа приводит к регрессии атеросклеротических очагов и снижению сердечно-сосудистой смертности на 30-40% (Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, АТРИИ, 2001, 2004).

Однако, наряду с положительным антиатерогенным влиянием, использование большинства вышеуказанных препаратов приводит к возникновению нежелательных побочных эффектов – гепатотоксикозу, миалгии, миопатии и в редких случаях рабдомиолизу, обусловленных особенностью метаболизма этих соединений, сопряженного с процессом β -окисления жирных кислот (Puddu P. et al., 2001; Российские рекомендации ВНОК, 2007).

Это обстоятельство обуславливает особую актуальность и научно - практическую значимость поиска и разработки новых лекарственных препаратов на основе природных активных веществ, в том числе и эфирных масел, которые обладают малой токсичностью, более низкой суточной дозой, высокой антиатерогенной эффективностью и доступностью.

Исследования отечественных и зарубежных ученых показывают, что эфирные масла по характеру фармакологического эффекта обладают желчегонным, холелитическим, противовоспалительным, холестериноснижающим, гиполипидемическим, гепатопротекторным, спазмолитическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствами (Малеев А. и соавт., 1973; Николаевский В.В. и соавт., 1987; Азонов Д.А., 1987, 1995; Николаевский В.В., 2000; Мамадназаров Н.К., 2005; Суворова Т.Ю., 2007; Шарипов Х.С., 2009; Сафаров Х., 2010). Исследованиями Д.А. Азонова (1993), А. Кирова и соавторов (1988), Г. Мечкова и соавторов (1988) было установлено, что гераноретинол и жирозитал, разработанные на основе эфирных масел, обладают выраженными гиполипидемическими свойствами. При изучении безвредности исследуемых эфирных масел установлено, что гераноретинол и эфирные масла являются малотоксичными средствами и при внутрибрюшинном введении их ЛД₅₀ на белых крысах равняется 0,69 г/кг - 0,75 г/кг соответственно (Азонов Д.А., Мамадназаров Н.К., 2005).

Вместе с тем, незавершенность исследований гиполипидемических свойств гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел предопределяет необходимость более глубокого изучения их в сравнении с жирозиталом при экспериментальной гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, на фоне токсического гепатита, с ориентацией на анализ и выработку научно обоснованных практических рекомендаций, что и обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования. Изучить влияние антиатерогенного действия *in vivo* гераноретинола, лаврового, лимонного эфирных масел и жирозитала на животных с экспериментальной гиперхолестеринемией, гиперлипидемией и токсическим поражением печени, дать оценку их эффективности и разработать научно обоснованные практические рекомендации, ориентированные на их применение в лечебной практике.

Задачи исследования. В соответствии с поставленной целью в работе были определены следующие задачи:

- Оценить влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на секреторную функцию и химический состав желчи, показатели липидного обмена в сравнении с таковыми у жирозитала, олиметина и сорбила на модели экспериментальной гиперхолестеринемии *in vivo*.
- Исследовать антиоксидантное и мембраностабилизирующее свойства гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел при экспериментальной гиперхолестеринемии *in vivo*.
- Изучить влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на активность маркеров цитолитического синдрома (АсАТ, АлАТ и ЩФ).
- Провести вышеуказанные исследования при экспериментальной гиперлипидемии на фоне токсического поражения печени СС1₄.
- Исследовать влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на показатели воспаления на модели экспериментальной гипер-холестеринемии *in vivo*.
- На основе выполненных исследований разработать практические рекомендации.

Научная новизна диссертационной работы состоит в обосновании антиатерогенного действия *in vivo* гераноретинола, лаврового, лимонного эфирных масел и жирозитала на животных с экспериментальной гиперхолестеринемией, гиперлипидемией и на фоне токсического поражения печени. Впервые установлено наличие антиатерогенных свойств у гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел при экспериментальной гиперлипидемии путем внутрижелудочного введения. Показано, что механизм прямого антиатерогенного действия гераноретинола, эфирных масел и жирозитала состоит в ингибировании 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, улучшение гепатобилиарной циркуляции желчных кислот, холистериноснижающий эффект и активное влияние на уровень атерогенных и антиатерогенных липопротеидов.

Впервые при экспериментальной гиперхолестеринемии у животных *in vivo* показано, что гераноретинол и эфирные масла по эффективности не уступают жирозиталу и сорбилу.

Установлено, что гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла повышают уровень липопротеидов высокой плотности, что указывает на усиление обратного транспорта холестерина. Впервые установлено наличие антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств испытуемых веществ, о чем свидетельствует факт снижения активности ферментов пероамини-

рования и малонового диальдегида и повышение активности каталазы и супероксидсмутазы под влиянием испытуемых веществ при экспериментальной гиперлипидемии и на фоне токсического гепатита.

Впервые дано экспериментальное обоснование для использования гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел в качестве гиполипидемического и противовоспалительного средства.

Научно-практическая значимость работы. Теоретическое значение работы состоит в том, что результаты экспериментальных исследований гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел показали их более высокую эффективность и безопасность по сравнению с синтетическими гипохолестеринемическими соединениями. Указанные преимущества испытуемых веществ свидетельствуют о возникновении фармакологического синергизма при комплексировании гераниевого эфирного масла с витамином А.

Практическая значимость диссертационного исследования состоит в том, что результаты экспериментальных доклинических испытаний гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел свидетельствуют, что испытуемые вещества в малых дозах оказывают умеренное гиполипидемическое действие и не обладают побочными эффектами.

В результате проведенных исследований получено экспериментальное подтверждение и дано обоснование по использованию гераноретинола и вышеуказанных эфирных масел в клинической практике для лечения и профилактики заболеваний гепатобилиарной системы и атеросклероза, а также воспалительных процессов различного генеза. Успешное решение поставленной цели и задачи позволят улучшить качество профилактики и возможно лечения состояний, связанных с гиперлипидемией и гиперхолестеринемией.

Положения, выносимые на защиту:

- Усиление секреторной функции и снижение концентрации холестерина в желчи под влиянием гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел в сравнении с жирозиталом, олиметином и сорбилем на модели экспериментальной гиперхолестеринемии *in vivo*.
- Выраженное снижение уровня липидов, триглицеридов и атерогенных липопротеидов в крови у крыс и кроликов с экспериментальной гиперхолестеринемией под влиянием гераноретинола и эфирных масел.
- Достоверное повышение уровня ЛПВП и фосфолипидов у кроликов и крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией под влиянием гераноретинола и эфирных масел.
- Достаточно выраженные антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты гераноретинола и эфирных масел при экспериментальной гиперхолестеринемии.
- Проявление гиполипидемического эффекта на фоне снижения активности печеночных ферментов, а также выраженные антиоксидантные и противовоспалительные свойства гераноретинола и эфирных масел при экспериментальной гиперхолестеринемии на фоне токсического гепатита.

Апробация работы. Основные положения диссертации представлены и

обсуждены на заседаниях ученого совета Государственного научно-исследовательского института питания в 2009-2011 гг. Некоторые результаты исследования были представлены и обсуждены на заседаниях круглых столов и международного семинара по актуальности фитотерапии в горных регионах Республики Таджикистан (Душанбе, 2010).

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 6 научных работ, общим объемом 1,6 п.л., в том числе 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертационных работ, и одна монография.

Объем и структура диссертации определены целями и задачами исследования. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения и выводов, списка использованной литературы, включающего 176 источников на русском и 70 на английском и немецком языках. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены на 100 беспородных белых крысах обоего пола массой 180-220г, 50 беспородных белых мышах массой 20-22 г и 180 кроликах-гигантах массой 2,0-2,2 кг. Экспериментальные исследования проводились в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. В зависимости от цели, характера и продолжительности эксперимента животные были разделены на следующие группы: интактные животные (здоровые), контрольные животные, у которых вызывали гиперхолестеринемию введением атерогенной диеты (холестериновая смесь в дозе 0,5 г/кг массы внутрижелудочно и твин-80 в дозе 220 мг/кг внутрибрюшинно однократно), контрольные животные, которым вводили холестерин в дозе 0,5 г/кг внутрижелудочно и СС₁₄ 0,01 мл/кг подкожно; опытные животные, которым на фоне холестериновой диеты, затравкой твином-80 и СС₁₄ вводили гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы. Всего проведено более 400 биохимических и 120 гематологических анализов, а также приготовлено 90 гистологических препаратов.

С целью выяснения характера действия гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на химический состав желчи животных до и после введения вышеуказанных доз препаратов определяли уровень холестерина, СЖК и ХХК. Изучаемые препараты вводили внутрижелудочно в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы за 40 мин до фистулирования главного желчного протока. В качестве препарата сравнения использовали жирозитал и олиметин. Желчегонную активность определяли по общепринятой методике (Скакун Н.П. и др., 1967); содержание общего билирубина сыворотки крови определяли при помощи биолатеста марки Bioscience; СЖК и холевой кислоты – по методу Р.А. Поповой и соавторов (1969); ХХК, или индекс литогенности,

рассчитывали по соотношению СЖК и холестерина для каждой порции желчи; содержание фосфолипидов в желчи и крови, а также активность аминотрансфераз и ЩФ – при помощи биолатестов фирмы Bayer; общеглобулин сыворотки крови – по биуретовой реакции по В.В. Меньшикову (1987); белковые фракции сыворотки крови – методом электрофоретического разделения на пленках из ацетата целлюлозы по В.В. Меньшикову (1979), общие липиды – по Г.Р. Томсону (1991), триглицериды – с помощью биолатестов (Чехия). С помощью автоанализатора ферментным методом определяли концентрацию в сыворотке ОХС, ТГ, ХС ЛПВП. Экспериментальную гиперлипидемию вызывали путем внутрижелудочного введения холестериновой смеси, содержащей холестерин (5%), тиоурацил (0,3%), холевую кислоту (1%), витамин Д₂ (3000 ЕД) (Климов А.Н., 1999), а также твина-80 из расчета 200 мг/кг внутрибрюшинно).

Эффективность исследуемых веществ оценивали через 15, 30 суток и два месяца. Содержание ХС в ЛПНП рассчитывали по формуле W.T. Friedewald (1972):

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ}/5)$$

и КА – по формуле А.Н. Климова:

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}.$$

Активность СОД определяли по методу Nishikimi в модификации В.Н. Чумакова и Л.П. Осинской, активность каталазы – по методу М.А. Корлюк (1988).

Антиоксидантное влияние исследуемых веществ оценивалось по уровню продуктов ПОЛ в сыворотке крови, который определялся по концентрации МДА флуориметрическим методом по методу Р.А. Темирбулатова и Е.И. Селезнева (1981); содержание гликогена в ткани печени определяли антроновым методом по М. Прохорову (1985); сиаловые кислоты в ткани печени определяли по Aminof (1969). Антитоксическую функцию печени изучали по длительности гексеналового сна. Оценку мембраностабилизирующей активности гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел осуществляли по степени гемолиза эритроцитов, который вызывали реактивом Фентона (перекисный гемолиз) (Ковалев И.Е., 1986).

Влияние испытуемых веществ на проницаемость кожных капилляров изучали по методу Ю.Н. Нуралиева и Г.Л. Медника (1970); серотониновый и гистаминовый артрит у белых крыс вызывали путем инъекции подплантарный апоневроз задней лапки соответственно 0,1 мл 0,05% серотонина и гистамина. Формалиновый артрит у белых крыс вызывали путем инъекции под плантарный апоневроз задней лапки 0,1 мл 2,5% формалина. Величину воспалительного отека определяли по увеличению объема стопы онкометрическим методом (Николаевский В.В., 1941).

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере в операционной системе Windows XP с использованием приложения MS Office Excel.

О достоверности различий судили по величине критерия Стьюдента-Фишера (Ойвин И.А., 1962; Лакин Г.Ф., 1990).

Результаты исследования

Влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на объем секретируемой желчи и состав желчи на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии

До 80% всего холестерина удаляется из организма с помощью реакции окисления холестерина в желчные кислоты в печени. Важную роль в возникновении холестериноза может играть замедление этой реакции. Если система удаления холестерина с поверхности клеточных мембран (ЛПВП) функционирует не очень эффективно, то холестерин будет накапливаться в них. Наиболее важную роль в процессе всасывания холестерина играют желчные кислоты.

В связи с этим, в ходе исследования, нами были изучены желчегонные свойства гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел, а также жирозитала, а также их влияние на химический состав желчи у крыс при экспериментальной гиперлипидемии.

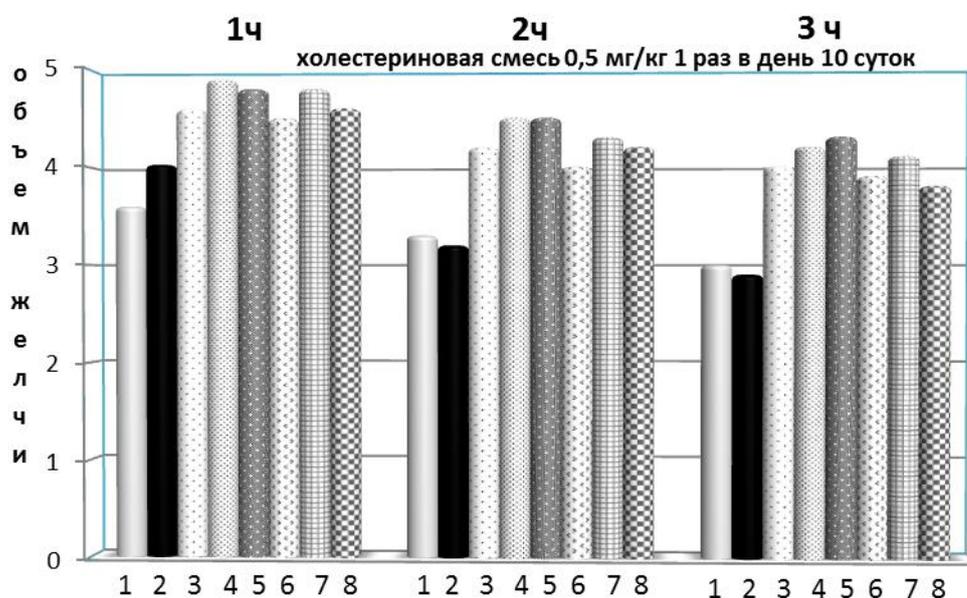


Рис 1. Желчегонные свойства гераноретинола, лаврового и лимонного эфирного масла у интактных крыс за 1, 2 и 3 часа соответственно

1 - Интактные; 2 - Контрольные; 3 - Гераноретинол 0,01 г/кг; 4 - Гераноретинол 0,02 г/кг; 5 - Лавровое масло 0,02 г/кг; 6 - Лимонное масло 0,02 г/кг; 7 - Жирозитал 0,02 г/кг; 8 - Олиметин 0,02 г/кг

Желчь у крыс собирали с помощью канюли с полиэтиленовой трубкой, вставленной в общий желчевыводящий проток, через каждый час на протяжении 4 часов. О характере желчеобразования и желчевыделения судили по скорости секреции желчи, выделенной за 3 часа опыта, параллельно определяли концентрацию желчных кислот, холестерина, билирубина и фосфолипидов.

Объем секретируемой желчи у контрольных животных по отношению к интактным через час после введения изучаемых препаратов увеличился на 12%; через 2 часа – снизился на 3% и через 3 часа – также снизился на 3%; при применении исследуемых веществ в группах животных по отношению к

контролю объем секретируемой желчи повысился на 21, 33 и 25% соответственно. В то же время выявлены изменения химического состава желчи.

Как видно из табл.1, 10-дневное введение атерогенной диеты в 2,5 раза повышает концентрацию холестерина. Содержание СЖК по сравнению с интактными крысами изменяется незначительно, концентрация холевой кислоты повышается до $3,9 \pm 0,1$ против $2,0 \pm 0,01$ ммоль/л, величина ХХК снижается до $4,0 \pm 0,1$ против $15,8 \pm 0,2$ у здоровых крыс. После лечения исследуемыми веществами повышенное содержание холестерина снижается на 45, 43, 40 и 44% соответственно, уровень СЖК достоверно повышается ($P < 0,05-0,001$) на фоне снижения концентрации холевой кислоты и повышения величины ХХК в 1,2 раза (табл. 1).

Жирозитал, введенный в дозе 0,04 г/кг массы, вызывает изменения близкие таковым при применении гераноретинола и эфирных масел.

Таблица 1

Влияние гераноретинола, лаврового, лимонного эфирных масел и жирозитала на состав желчи крыс с холестеринемией

Группа и доза	Холестерин, ммоль/л	СЖК, ммоль/л	Холевая к-та, ммоль/л	ХХК
Интактные крысы: растит.масло, 2 мл/кг	$1,8 \pm 0,04$	$23,8 \pm 1,1$	$2,0 \pm 0,01$	$15,8 \pm 0,2$
Холестериновая смесь, 0,5 г/кг ежедневно в течение 10 сут				
Контроль	$4,8 \pm 0,05$	$18,7 \pm 1,7$	$3,9 \pm 0,1$	$4,0 \pm 0,1$
Гераноретинол, 0,02 г/кг	$2,9 \pm 0,4$	$28,1 \pm 1,4$	$2,6 \pm 0,2$	$9,7 \pm 0,6$
Гераноретинол, 0,04 г/кг	$2,6 \pm 0,5$	$30,0 \pm 2,1$	$2,6 \pm 0,1$	$11,4 \pm 0,4$
Лавровое масло, 0,02 г/кг	$3,0 \pm 0,3$	$27,6 \pm 1,9$	$2,9 \pm 0,4$	$8,6 \pm 0,2$
Лавровое масло, 0,04 г/кг	$2,8 \pm 0,6$	$29,6 \pm 2,1$	$2,8 \pm 0,6$	$9,0 \pm 0,2$
Лимонное масло, 0,02 г/кг	$2,9 \pm 0,1$	$27,0 \pm 1,9$	$2,9 \pm 0,4$	$9,4 \pm 0,7$
Лимонное масло, 0,04 г/кг	$2,9 \pm 0,1$	$29,9 \pm 3,1$	$2,7 \pm 0,3$	$10,3 \pm 1,1$
Жирозитал, 0,04 г/кг	$2,7 \pm 0,2$	$30,0 \pm 2,7$	$2,5 \pm 0,6$	$11,2 \pm 0,4$

Полученные результаты свидетельствуют о том, что испытуемые вещества, при экспериментально вызванной гиперхолестеринемии, оказывают выраженное гипохолестеринемическое свойство, проявляющееся в снижении концентрации холестерина, коррекции нарушенного под действием экзогенного холестерина обмена желчных кислот и понижении литогенности желчи.

Проявление гиполлипидемических свойств гераноретинола, эфирных масел и жирозитала при экспериментальной гиперхолестеринемии у белых крыс

Учитывая выявленное свойство гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел, на тех же крысах нами были продолжены исследования по изучению гиполлипидемических свойств испытуемых веществ на фоне холестериневой дислипидемии. Холестериновую диету продолжали вводить ежедневно внутривентрикулярно в течение 1 и 2 месяцев.

Как видно из рис.2, при 30-дневной гиперлипидемии в контрольной

группе животных, концентрация холестерина повышается в 2,3 раза, триглицеридов в 2 раза, общих липидов на 49%, ХС ЛПОНП в 1,6 раза, ХС ЛПНП в 7 раз и КА в 3,4 раза.

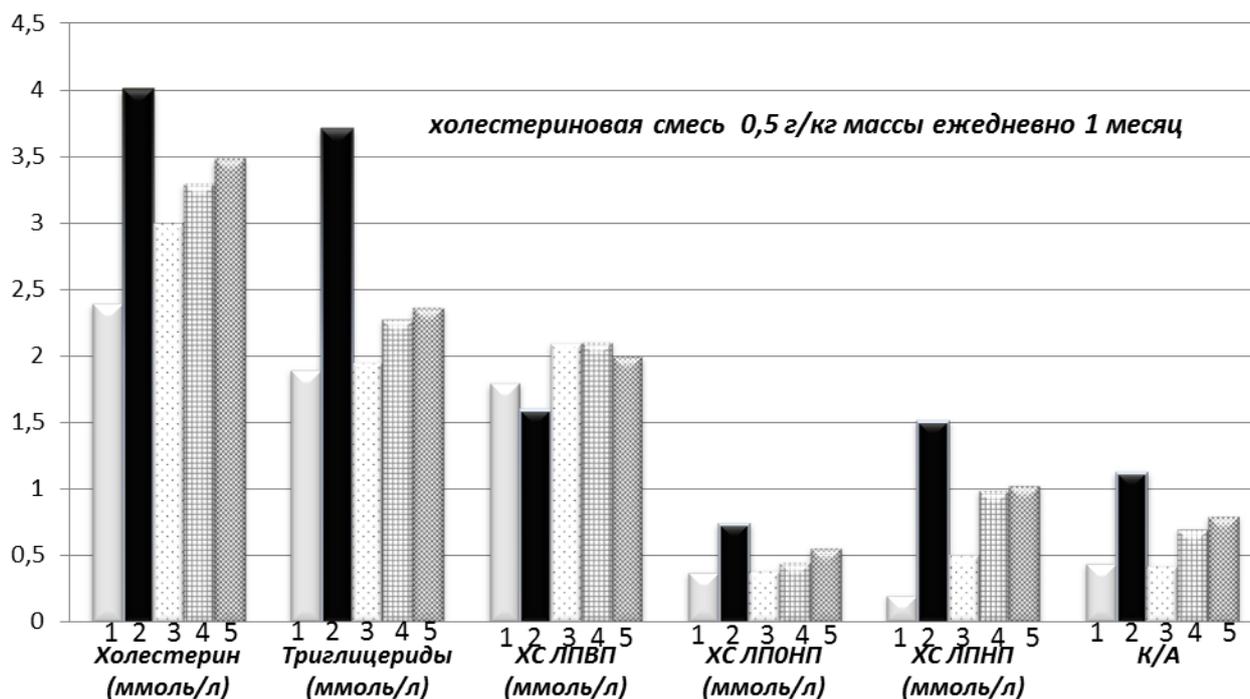


Рис. 2. Гиполипидемические свойства гераноретинала и жирозитала при холестериновой гиперлипидемии в течение месяца

1- Интактные; 2- Контрольные; 3- Гераноретинол 0,04г/кг; 4 - Жирозитал 0,04г/кг; 5 - Сорбил 0,04 г/кг

У крыс, леченных испытуемыми веществами на фоне гиперхолестеринемии, показатели снизились по сравнению с контрольными животными, в частности уровень холестерина в сыворотке крови уменьшился соответственно на 25, 10 и 9%; триглицеридов на 41, 25 и 20%; концентрация общих липидов на 25 и 14%, уровень ХСЛПОНП на 41 и 12 %, ХС ЛПНП на 66 и 33% и КА на 62 и 29%. Однако, уровень ХС ЛПВП у леченных животных по сравнению с контролем повышается на 19 и 14%, доля ХС ЛПВП от общего холестерина составила соответственно 70 и 54% (рис. 2).

Проявление гиполипидемических свойств гераноретинала и эфирных масел при твиновой гиперлипидемии на белых крысах

Ранее было установлено, что дислипидемическое действие детергента твина-80 связано с его способностью связывать липиды липопротеидов сыворотки крови, образуя мицеллы, изолированные от воздействия липопротеидлипазы (Климов А.Н. и соавт., 1988), в результате чего нарушался обмен липидной части липопротеидов между кровью и тканями.

Проведенными нами исследованиями было выявлено, что у животных с дислипидемией, вызванной введением твина-80 (контроль), уровень холестерина по сравнению с интактными животными повышался до 115, триглицеридов до 142, общих липидов до 55, ХС ЛПОНП до 154, ХС ЛПНП до 303 и коэффициента атерогенности до 122%, при этом определено что, наряду с этим достоверно ($P < 0,001$) снизилась концентрация ХС ЛПВП и доля ХСЛПВП от общего холестерина.

У животных, леченных гераноретинолом, лавровым и лимонным маслами, жирозиталом и сорбиллом на фоне введения твина-80, происходит снижение концентрации холестерина соответственно на 21 и 17%; триглицеридов на 51 и 29%; общих липидов на 40 и 29%, ХС ЛПНП на 49 и 29%, ХС ЛПНП – на 60 и 35%. При этом отмечается повышение уровня ХС ЛПВП ($P < 0,05$); доля ХС ЛПВП от общего холестерина составляет 70 и 56% против 32% у контрольных крыс.

Таким образом, исследуемые нами вещества при алиментарной и твиновой дислипидемии оказывают положительное влияние на липидный обмен и нормализуют нарушенный под воздействием атерогенной диеты и детергента спектр атерогенных и антиатерогенных липопротеидов крови. Снижение концентрации триглицеридов в сыворотке крови под влиянием испытуемых веществ указывает на то, что, по всей вероятности, они ингибируют процесс липолиза, стимуляция которого является одним из важнейших условий развития гиперлипидемии, вызванной действием твина-80.

Проявление гиполипидемических свойств гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на фоне экспериментальной гиперлипидемии у кроликов

В связи с тем, что гераноретинол, жирозитал, лавровое и лимонное эфирные масла активно влияют на метаболизм холестерина и биосинтез желчных кислот у животных, оказывая умеренный гиполипидемический эффект при холестериневой и твиновой дислипидемии, нами также были изучены гиполипидемические свойства испытуемых средств на кроликах на фоне холестериневой гиперлипидемии.

При каждом заборе крови проводили определение концентрации липидов, липопротеидов, триглицеридов, фосфолипидов, а также определяли показатели общего белка, альбумина, активности маркеров цитолиза клеток АЛТ, АсАТ, ЩФ, уровня МДА, СОД, каталазы, креатинина, билирубина, β и α -липопротеидов, сахара крови. Выявлено, что ежедневное введение атерогенной диеты в течение месяца сопровождается выраженным нарушением обмена липидов и спектра липопротеидов сыворотки крови. Содержание общего холестерина повышается на 74, триглицеридов на 70, общих липидов на 39%. Наряду с этим наблюдаются изменения соотношения липопротеидов в сыворотке крови, в частности: ХС ЛПОНП возрастает в 2,3 и ХС ЛПНП в 3 раза; при этом индекс атерогенности возрастает в 3 раза и концентрация ХС ЛПВП снижается на 15%.

При введении гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел животным в течение месяца содержание холестерина в сыворотке крови по сравнению с контролем снизилось соответственно на 25,25 и 20%, триглицеридов на 20, 14 и 16%, общих липидов – на 30, 29 и 25%. Наряду с этим наблюдалось достоверное повышение ($P < 0,001$) уровня фосфолипидов.

Испытуемые вещества в дозе 0,04 г/кг массы также нормализовали соотношение отдельных липопротеидов: концентрация ХС ЛПОНП по сравнению с контролем снизилась соответственно на 20, 16 и 19%, ХС ЛПНП на – 57, 50 и 50%, индекс атерогенности в 3 раза. Содержание ХС ЛПВП повысилось на 63, 38 и 48% соответственно. Гераноретинол и лавровое эфирное

масло в ряде случаев превосходили по эффекту препараты сравнения.

Введение атерогенной диеты животным в течение двух месяцев привело к более выраженным изменениям липидного состава и нарушению обмена липопротеидов в сыворотке крови у контрольных животных: концентрация холестерина повысилась в 2,2 раза, триглицеридов в 1,6 раза, общих липидов выросла на 64%, а концентрация фосфолипидов снизилась на 38%.

Содержание общего холестерина, при экспериментально вызванной двухмесячной гиперлипидемии у леченных животных, снизилось на 26, 24 и 22%, триглицеридов на 30, 24 и 23% и общих липидов на 31, 21 и 20% соответственно, в то время как концентрация фосфолипидов повысилась на 55, 60 и 41% соответственно. Наряду с этим, под влиянием гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел наблюдалось достоверное ($P < 0,001$) снижение уровня ХСЛПОНП, ХСЛПНП, КА и достоверное ($P < 0,001$) повышение содержания ХСЛПВП. Причем испытываемые средства по эффективности превосходят препараты сравнения - сорбил и жирозитал.

Проявление антиоксидантных свойств гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел при экспериментальной гиперлипидемии

Алиментарная гиперлипидемия сопровождается усилением процессов ПОЛ в гепатоцитах на фоне антиоксидантной активности ферментов в цитолизе клеток, следствием чего является окислительная модификация ХС ЛПНП и проявление атерогенных свойств (Янкова В.И. и соавт., 2002).

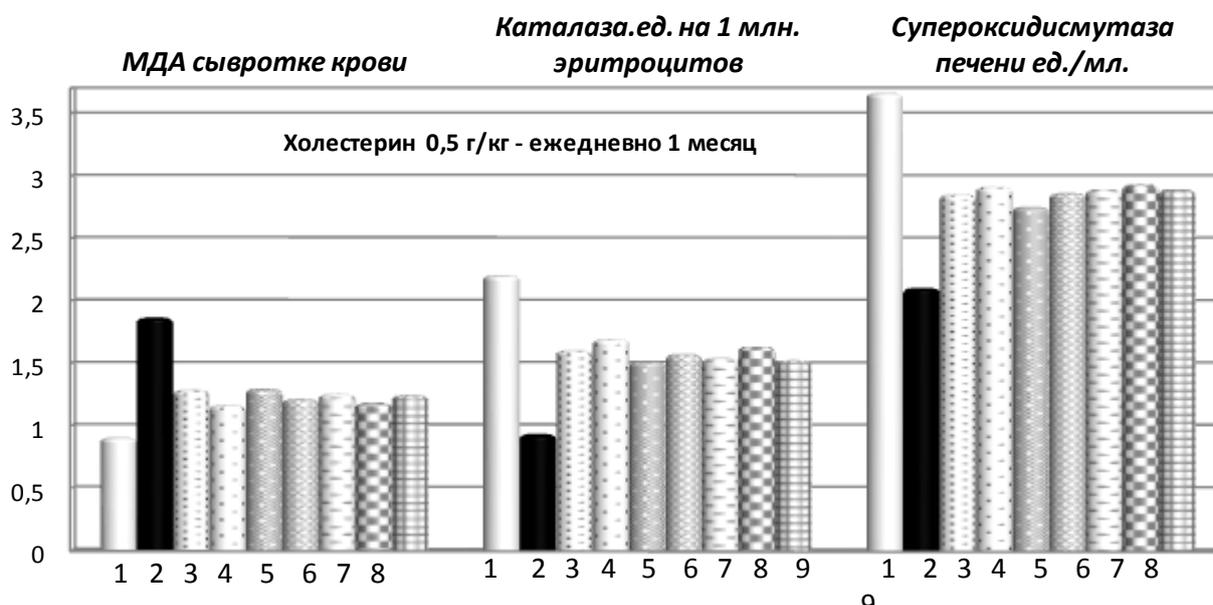


Рис. 3. Антиоксидантные свойства гераноретинола и эфирных масел при месячной экспериментальной гиперлипидемии у кроликов

1-Интактные; 2-Контрольные; 3-Гераноретинол 0,02г/кг; 4-Гераноретинол 0,04г/кг; 5-Лавровое масло 0,02г/кг; 6-Лавровое масло 0,04г/кг; 7-Лимонное масло 0,04г/кг; 8-Жирозитал 0,04г/кг; 9-Олиметин 0,04г/кг

Результаты исследования, приведенные на рис.3, показывают, что при введении атерогенной диеты в течении 30 дней накопление МДА у контрольных животных по сравнению с интактными животными повышается на 86%, уровень перекисного гемолиза эритроцитов в 2 раза, в то время как активность каталазы и СОД, напротив, снижается на 45 и 35%. У животных,

получавших гераноретинол, лавровое и лимонное масла в дозе 0,04 г/кг массы внутрижелудочно в течение одного месяца, содержание МДА снижается на 38, 36 и 34% соответственно.

Установлено, что гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла в вышеуказанных дозах по отношению к контролю достоверно ($P < 0,001$) подавляют активность ПОЛ и тем самым угнетают перекисный гемолиз эритроцитов на 36, 33 и 32% соответственно. Антиоксидантный эффект испытуемых веществ подтверждается также нормализацией уровня каталазы в сыворотке крови и СОД в ткани печени, представляющих первое звено защиты, что иллюстрируется рис.3.

Активность каталазы у контрольных животных снизилась на 63 и СОД на 43% ($P < 0,001$). Гераноретинол, лавровое и лимонное масла в дозе 0,04 г/кг достоверно ($P < 0,001$) ингибировали накопление МДА, при этом существенно угнетая перекисный гемолиз эритроцитов ($P < 0,05$) и активируя каталазу и СОД по сравнению с контролем. Препараты жирозитал и олиметин, введенные в аналогичных дозах, по эффективности уступали гераноретинолу и лавровому эфирному маслу. Таким образом, благоприятное влияние эфирных масел на уровень МДА, ПГЛ, каталазы и СОД указывает на то, что испытуемые средства обладают умеренным антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием.

Влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на некоторые биохимические показатели крови при экспериментальной гиперлипидемии

Установлено, что при экспериментально вызванных формах гиперлипидемии и гиперхолестеринемии у животных происходит повышение активности маркеров цитолитического синдрома (Артюкова М.М., 2007; Покотыло С. и соавт., 2010).

Как видно из рис.4, при введении холестериневой смеси в течение одного месяца, в сыворотке крови контрольных животных активность АЛАТ повысилась на 20 и 34%, АсАТ на 24 и 30% соответственно.

Введение гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел в течение одного месяца значительно снизило активность указанных ферментов: показатель АЛАТ у животных, получавших в течение испытываемые вещества на фоне атерогенной диеты, снизился на 12, 10 и 11% и АсАТ на 16, 10 и 15% соответственно (рис.4).

Аналогичные результаты были получены при экспериментальной гиперлипидемии, проведенной в течение двух месяцев, однако активность ферментов переаминирования была несколько более выражена: уровень АЛАТ в контроле по сравнению с фоном повысился на 30%, а у животных, получавших гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла, снизился на 21, 13 и 20%; а АсАТ – на 21, 14 и 14% соответственно.

Жирозитал и олиметин также заметно снижают активность указанных ферментов, однако по эффективности несколько уступают гераноретинолу.

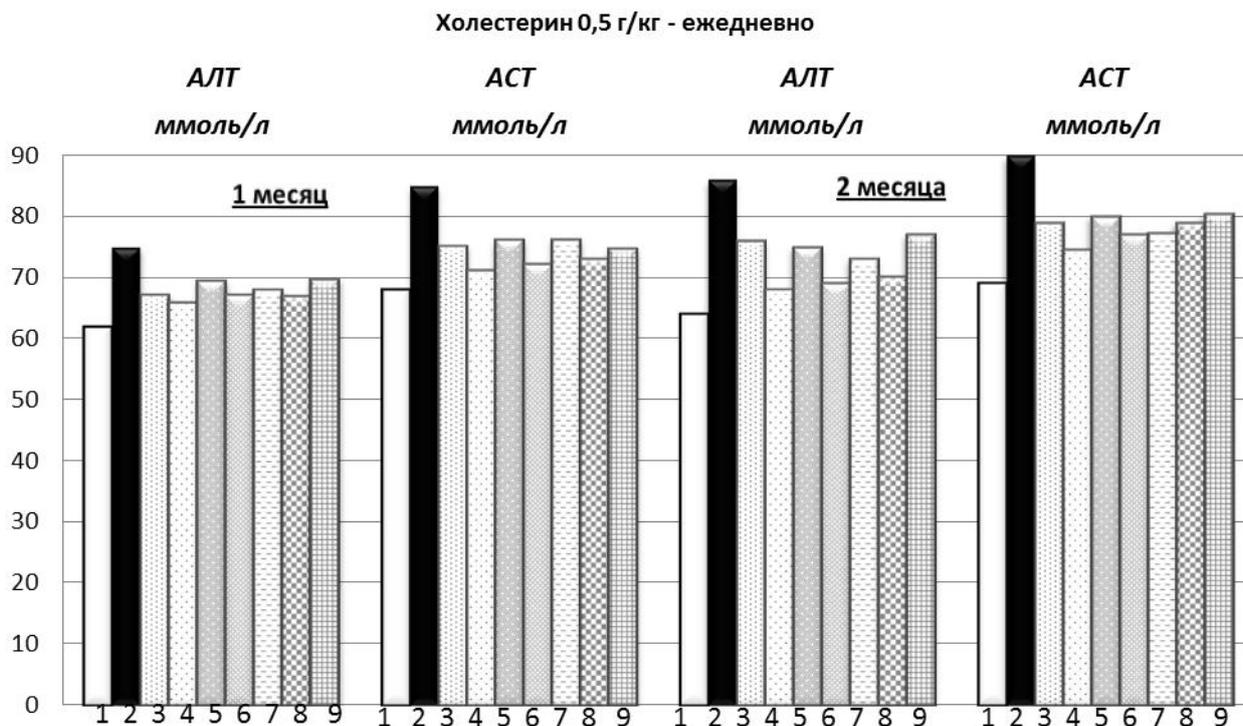


Рис. 4. Влияние гераноретинала и эфирных масел на активность АЛП и АсАТ при экспериментальной гиперлипидемии

1 - Интактные; 2 - Контрольные; 3 - Гераноретинол 0,02 г/кг; 4 - Гераноретинол 0,04г/кг; 5 - Лавровое масло 0,02г/кг; 6 - Лавровое масло 0,04г/кг; 7 - Лимонное масло 0,04г/кг; 8 - Жирозитал 0,04г/кг; 9 - Олиметин 0,04г/кг

Таким образом, испытуемые вещества при экспериментальной гиперлипидемии у животных умеренно снижают активность ферментов переаминирования, что подтверждает наше предположение о наличии антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств у гераноретинала, лаврового и лимонного эфирных масел.

Гиполипидемические свойства гераноретинала, лаврового и лимонного эфирных масел при экспериментальной гиперлипидемии на фоне токсического поражения печени СС14

Гиполипидемические свойства испытуемых средств нами также изучены при экспериментальной холестериневой гиперлипидемии на фоне токсического воздействия. Установлено, что СС14 обладает специфическим гепатотропным действием: в условиях острого, подострого и хронического эксперимента на животных он вызывает развитие токсического гепатита и даже цирроза печени.

Известно, что радикалы СС14 при взаимодействии с липидами, значительно активируют процесс ПОЛ, вызывая повреждение биомембран и одновременно вызывая деструкцию цитохрома Р-450, что приводит к нарушению биосинтеза белка, липопротеидов, гликогена, РНК, активации АсАТ, АлАТ и ЩФ, изменяются показатели углеводного и липидного обмена. Кроме того, установлено, что свободнорадикальные продукты метаболизма СС14 стимулируют ПОЛ и в свою очередь повреждают мембраны эндоплазматической сети (С.Н. Голикова и соавт., 1986; J.M. Gallo et al., 1993; Tamro Y. 2000).

В связи с тем, что эфирные масла на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии улучшают секреторную и антитоксическую функции печени,

улучшают химический состав желчи, снижают активность ферментов переаминирования и обладают противовоспалительным, спазмолитическим, антиоксидантным и мембраностабилизирующим свойствами, нами была поставлена цель изучить влияние испытуемых веществ на вышеуказанные показатели при гиперхолестеринемии на фоне токсического гепатита.

Показано, что введение атерогенной диеты в течение одного месяца на фоне подострого токсического гепатита сопровождается резким нарушением липидного обмена и спектра липопротеидов в сыворотке крови: у животных контрольной серии содержание общего холестерина повысилось на 152%, триглицеридов на 115%, общих липидов на 124%, ХСЛПОНП на 116%, ХЛПНП в 3,8 раза, величина КА в 3 раза. Вместе с тем, содержание ХСЛПВП снизилось на 23%.

У животных, леченных испытуемыми средствами в дозе 0,04 г/кг массы, концентрация холестерина по сравнению с контролем снизилась на 35, 32 и 30% и триглицеридов на 36, 37 и 35% соответственно. Испытуемые средства также нормализовали соотношение отдельных групп липопротеидов. Наблюдалось достоверное ($P < 0,05$) снижение уровня ХС ЛПОНП. Содержание ХС ЛПНП у животных, получавших гераноретинол и лавровое масло, снизилось в 2 раза, а у животных, получавших лимонное масло, в 1,7 раза. Коэффициент атерогенности на фоне гераноретинола снизился более чем в 2,5 раза; содержание ХСЛПВП повысилось на 35, 33, и 30% соответственно.

Жирозитал и олиметин также оказали заметное гипополипидемическое действие, однако гераноретинол и лавровое эфирные масла по всем показателям незначительно превосходят аналогичный эффект препарата сравнения.

Таким образом, гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла при экспериментальной дислипидемии на фоне токсического гепатита, вызванной атерогенной диетой и $CC1_4$, оказывают выраженное гипохолестеринемическое и гипополипидемическое действие. Данный факт подтверждается значительным снижением в сыворотке крови животных уровня общего холестерина, триглицеридов и атерогенных липопротеидов.

Антиоксидантные свойства гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел при экспериментальной гиперлипидемии на фоне токсического гепатита

Одновременно на вышеуказанных животных нами изучено антиоксидантное действие испытуемых веществ. Доказано, что комбинированное введение холестериновой смеси на фоне токсического поражения печени $CC1_4$ в течение одного месяца оказывает выраженное отрицательное влияние на процесс ПОЛ: содержание МДА в сыворотке крови контрольных животных по сравнению с интактными повышается в 2,1 раза, в гомогенатах ткани печени в 2,5 раза, степень перекисного гемолиза эритроцитов в 3 раза, активность каталазы снижается на 63% и СОД в 2 раза.

У животных, получавших гераноретинол в дозах 0,02 и 0,04 г/кг, концентрация МДА в сыворотке крови снизилась на 39 и 41%, а в гомогенатах

ткани печени на 40 и 41%. У животных, получавших лавровое эфирное масло, накопление МДА в сыворотке крови снизилось на 36 и 39% и в гомогенатах ткани печени на 40 и 41%. При приеме лимонного масла снижение произошло на 33% в сыворотке крови и на 40% в гомогенатах ткани печени. Процент гемолиза эритроцитов под влиянием гераноретинала уменьшился в 2,1, лаврового масла в 2,2 и лимонного масла в 2,1 раза. Наряду с этим, испытуемые вещества достоверно ($P < 0,001$) повысили сниженную под действием холестерина+СС1₄ активность каталазы и СОД на 53, 51 и 48% соответственно.

Препараты сравнения жирозитал и олиметин по эффективности незначительно уступают гераноретиналу и лавровому эфирному маслу. С целью выяснения гепатозащитных свойств испытуемых веществ на фоне токсического гепатита и гиперлипидемии в эксперименте нами было изучено влияние этих веществ на активность маркеров цитолитического синдрома (АлАТ, АсАТ и ЩФ). При интоксикации гепатотоксином в течение месяца на фоне экспериментальной дислипидемии наблюдается достоверное ($P < 0,001$) повышение активности ферментов переаминирования и ЩФ. Одновременное введение гераноретинала, лаврового и лимонного эфирных масел в течение аналогичного периода в вышеуказанных дозах сопровождалось снижением активности АлАТ на 27, 26 и 23% соответственно.

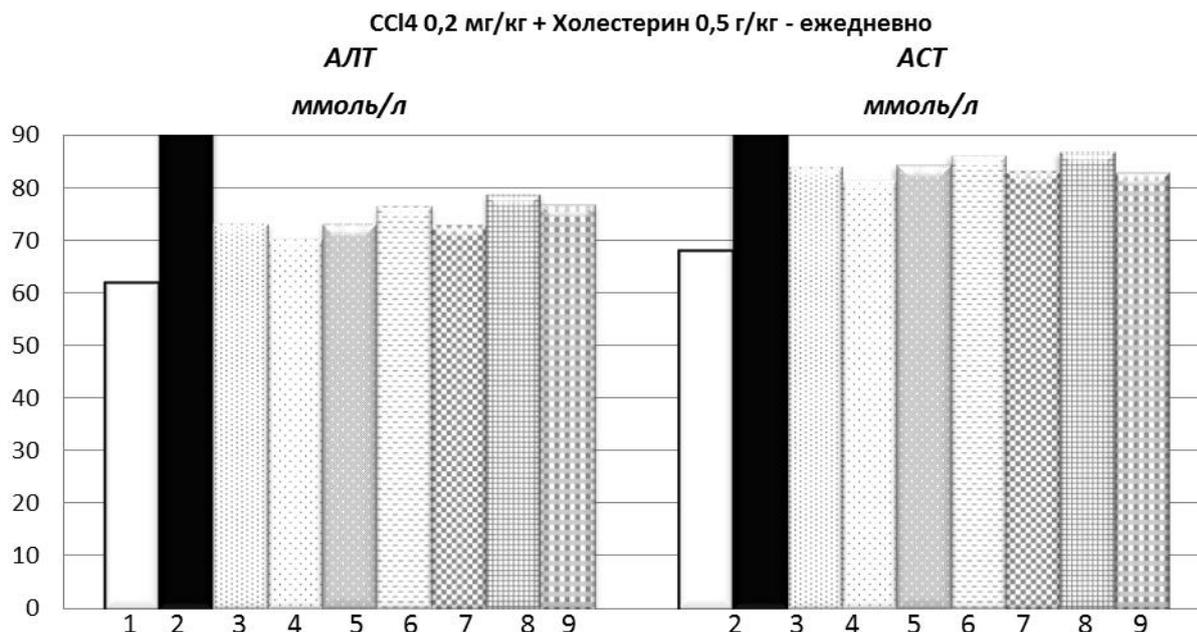


Рис. 5. Влияние гераноретинала, лаврового и лимонного эфирных масел на биохимические показатели крови при экспериментальной гиперлипидемии на фоне токсического поражения печени

1 - Интактные; 2 - Контрольные; 3 - Гераноретинал 0,02г/кг; 4 - Гераноретинал 0,04г/кг; 5 - Лавровое масло 0,04г/кг; 6 - Лимонное масло 0,04г/кг; 7 - Жирозитал 0,04г/кг; 8 - Олиметин 0,04г/кг; 9 - Карсил 0,04г/кг

Введение атерогенной диеты в течение двух месяцев на фоне интоксикации СС14 сопровождалось более тяжелыми нарушениями со стороны ферментообразующей функции печени: активность АлАТ повысилась на 84, АсАТ на 104 и ЩФ на 52%, а у животных, получавших гераноретинал в дозах 0,02 и 0,04 г/кг, по сравнению с контролем она снизилась на 29 и 30%, АсАТ на 35 и 37%, ЩФ на 18 и 21% соответственно (рис.5).

На фоне введения лаврового, лимонного эфирных масел и жирозитала в дозе 0,04 г/ кг наблюдается достоверное ($P < 0,05$) снижение активности АлАТ, АсАТ и ЩФ по сравнению с контролем, хотя по эффективности эти препараты незначительно уступали гераноретинолу в дозе 0,04 г/кг массы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при холестериновой дислипидемии на фоне токсического гепатита испытуемые вещества достоверно снижают активность маркеров цитолитического синдрома, что, по всей вероятности, связано с мембраностабилизирующим свойством гераноретинола и эфирных масел.

Влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на антитоксическую функцию печени и биохимические изменения при экспериментальной гиперлипидемии на фоне токсического гепатита

Установлено, что при токсическом поражении печени, гиперлипидемии и гиперхолестеринемии нарушается антитоксическая функция печени. Введение холестериновой смеси в течение одного и двух месяцев сопровождается ухудшением антитоксической функции печени: продолжительность гексеналового сна у контрольных животных по сравнению с интактными удлиняется на 36%.

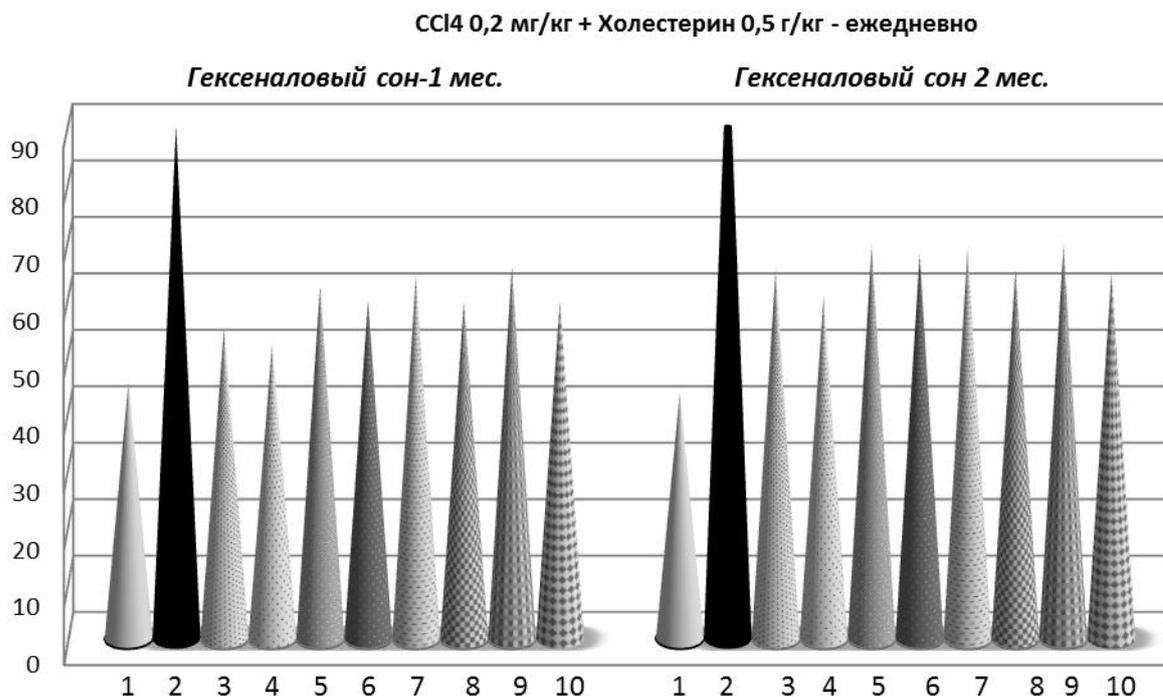


Рис. 6. Влияние гераноретинола и эфирных масел на антитоксическую функцию печени при токсическом поражении печени CCl₄ на фоне гиперлипидемии

1 - Интактные; 2 - Контрольные; 3 - Гераноретинол 0,02г/кг; 4 - Гераноретинол 0,04 г/кг; 5 - Лавровое масло 0,02 г/кг; 6 - Лавровое масло 0,04 г/кг; 7 - Лимонное масло 0,04 г/кг; 8 - Жирозитал 0,04 г/кг; 9 - Олиметин 0,04 г/кг; 10 - Карсил - 0,04 г/кг

У животных, получавших гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла в дозе 0,04 г/кг, продолжительность гексеналового сна по сравнению с контролем укорачивается на 22, 18 и 15% соответственно (рис. 6).

При интоксикации в течение двух месяцев мы наблюдали более тяжелые нарушения антитоксической функции печени, продолжительность гексена-

лового сна у контрольных животных по сравнению с здоровыми удлиняется на 58%, а у животных, получавших гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла в дозе 0,04 г/кг массы, продолжительность сна укорачивается до $53,0 \pm 2,1$; $54,1 \pm 2,6$; $54,6 \pm 4,7$ мин. У животных, получавших жирозитал, олиметин и сорбил по вышеуказанной схеме, продолжительность гексеналового сна по сравнению с контрольными укорачивается на 22, 16 и 11% соответственно.

При сравнительном анализе эффективности препаратов сравнения с испытуемыми веществами при экспериментальной гиперхолестеринемии было установлено, что наиболее выраженным антиоксидантным эффектом обладает гераноретинол. Жирозитал по эффективности незначительно уступает ему, а эффективность олиметина и сорбила аналогична действию лимонного эфирного масла.

Влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на некоторые показатели белкового и липидного состава сыворотки крови при гиперлипидемии на фоне токсического гепатита

Согласно полученным данным при месячной интоксикации на фоне гиперлипидемии концентрация общих липидов в плазме крови контрольных животных по сравнению с интактными повысилась на 77% и общего билирубина на 165%, содержание фосфолипидов снизилась на 48%, а уровень β -липопротеидов и триглицеридов на 178 и 119% соответственно.

При введении гераноретинола в течение месяца наблюдалось заметное повышение уровня общего белка и альбуминов, а также фосфолипидов на фоне снижения уровня общих липидов на 39 и 43%, билирубина на 48 и 50%. У животных, получавших лавровое и лимонное эфирные масла, было отмечено достоверное ($P < 0,05$) повышение концентрации общего белка, альбуминов, фосфолипидов и уменьшение содержания общих липидов, билирубина и триглицеридов. Препараты сравнения жирозитал, олиметин и карсил также достоверно ($P < 0,05$) снизили уровень липидов и билирубина, однако по эффективности олиметин и карсил уступали гераноретинолу и лавровому эфирному маслу, эффективность жирозитала была аналогична гераноретинолу.

Влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на показатели холестерина, гликогена и сиаловых кислот в гомогенате печени при гиперлипидемии на фоне токсического гепатита

Токсическое поражение печени уже на ранних стадиях сопровождается нарушением обмена гликогена и гликопротеидов, что проявляется выраженным истощением запасов гликогена и сиаловых кислот в ткани печени.

Как видно из рис. 7 при экспериментальной гиперлипидемии на фоне токсического гепатита концентрация гликогена в гомогенатах из ткани печени и содержание сиаловых кислот снижается в 1,5 раза и в 1,8 раза соответственно. Уровень гликогена у животных, получавших гераноретинол и эфирные масла в дозе 0,02 – 0,04 г/кг повысился. Испытуемые вещества также оказали положительный эффект на обмен сиаловых кислот. Концентрация сиаловых кислот в гомогенатах ткани печени животных, леченных гераноретинолом, по сравнению с контрольными животными повысилась на

14%, лавровым маслом на 13% и лимонным маслом на 13%.

Жирозитал и карсил также улучшили обмен гликогена и сиаловых кислот в гомогенатах ткани печени.

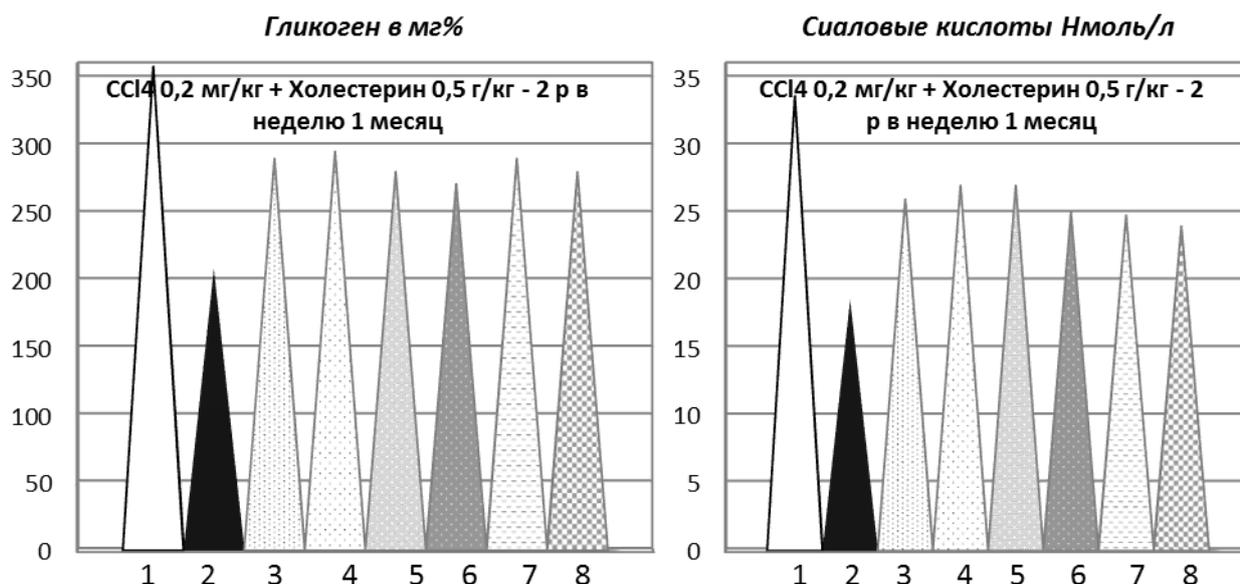


Рис. 7. Влияние гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел на уровень гликогена и сиаловых кислот при подостромтоксическом гепатите

1 - Интактные; 2 - Контрольные; 3 - Гераноретинол 0,02 г/кг; 4 - Гераноретинол 0,04 г/кг; 5 - Лавровое масло 0,04 г/кг; 6 - Лимонное масло 0,04 г/кг; 7 - Жирозитал 0,04 г/кг; 8 - Карсил - 0,04 г/кг

Результаты наших исследований показали, что испытуемые вещества оказывают положительное влияние на гликогенообразующую и синтетическую функции печени, что иллюстрируется на рис 7.

Противовоспалительные свойства гераноретинола, лаврового и лимонного эфирного масла на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии

Противовоспалительные свойства испытуемых веществ оценивались по характеру их влияния на проницаемость кожных капилляров на белых мышцах, а также на модели экспериментального артрита. Эксперименты, проведенные на животных, показали, что гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла достоверно уменьшают проницаемость кожных капилляров ($P < 0,001$). Это подтверждается тем фактом, что время окрашивания лапок у мышей, получавших гераноретинол, лимонное и лавровое эфирные масла в дозе 0,04 г/кг массы, проницаемость кожных капилляров увеличивается на 68, 62 и 59% соответственно.

Жирозитал в дозе 0,04г/кг и бутадиион в дозе 0,02 г/кг удлиняют время окрашивания лапки после нанесения ксилола в среднем на 67и 78%.

Полученные в ходе эксперимента результаты свидетельствуют о наличии выраженного ангиопротекторного действия испытуемых веществ, проявляющегося в повышении стойкости капилляров и уменьшении их проницаемости.

Гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла также оказывают положительное влияние на течение гистаминового, серотонинового и формалинового артрита на фоне экспериментальной гиперхолестеринемии. Животным в течение 10 дней до введения флоготенных агентов вводили атерогенную смесь в дозе 0,5 г/кг массы. Наблюдения за динамикой обратного

развития воспаления показало, что через 3 часа после введения гистамина и серотонина объем воспаленного сустава у крыс, леченных испытуемыми веществами, по сравнению с контрольными достоверно ($P < 0,05-0,001$) уменьшается.

Подапневрозное введение 2,5% формалина вызывает более значительную воспалительную реакцию по сравнению с гистамином и серотонином.

Гераноретинол и эфирные масла, введенные в дозе 0,04 г/кг, достоверно ($P < 0,05$) уменьшали объем воспаленного голеностопного сустава. Наиболее заметным противовоспалительным действием по сравнению с испытуемыми веществами обладает препарат сравнения бутадиион.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии у гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел выраженного ангиопротекторного и мембраностабилизирующего свойства.

ВЫВОДЫ

1. Гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла в дозах 0,02 и 0,04 г/кг массы на фоне экспериментально вызванной дислипидемии улучшают химический состав желчи, повышая величину ХХК, снижая содержание общего холестерина, триглицеридов, нормализуя спектр липопротеидов: ХСЛПОНП, ХСЛПНП и коэффициент атерогенности, повышают уровень ХСЛПВП и фосфолипидов в сыворотке крови.
2. На фоне холестериновой гиперлипидемии исследуемые вещества снижают уровень МДА, ингибируют перекисный гемолиз эритроцитов, активируют каталазу и СОД. Одновременно при этом значительно снижается активность ферментов переаминирования, уменьшается концентрация билирубина, креатинина, α - и β -липопротеидов в сыворотке крови, в том числе нормализуется антиоксидантная функция печени.
3. Гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла при алиментарной гиперлипидемии на фоне токсического поражения печени CCl_4 проявляют выраженные гепатопротекторные и гиполлипидемические свойства, улучшая антиоксидантную функцию печени, повышают активность каталазы и СОД, снижают активность печеночных ферментов АлАТ, АсАТ и ЩФ, уровень билирубина и креатинина.
4. На фоне токсического гепатита и алиментарной гиперлипидемии гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла нормализуют белковообразующую и антиоксидантную функцию печени, оказывая выраженный противовоспалительный эффект на фоне введения флавогенов.
5. Механизм гиполлипидемического действия гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел связан с улучшением химического состава желчи, нормализацией холестеринового гомеостаза, стимулированием биосинтеза желчных кислот, ингибированием процесса ПОЛ за счет высокой концентрации биологически активных веществ в составе эфирных масел.

Практические рекомендации

1. Результаты экспериментальных доклинических испытаний гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел, свидетельствующие о спектре влияния гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел и их активность и механизм действия на организм, позволяют констатировать их терапевтические возможности и отсутствие побочных эффектов.
2. Учитывая широкий спектр фармакологической активности, гераноретинол, лавровое и лимонное эфирные масла можно рекомендовать в качестве средств для профилактики и лечения дислипидемии, метаболического синдрома, атеросклероза, стеатоза печени, нарушения химического состава желчи, холецистита, после проведения клинических испытаний.
3. Полученные нами данные о фармакологических свойствах и фармакотерапевтической эффективности гераноретинола, лаврового и лимонного эфирных масел является необходимым условием для осуществления целенаправленного поиска новых соединений, обладающих заданной фармакологической активностью на основе лекарственных растений.
4. Полученные результаты целесообразно обобщить и представить в Фармакологический комитет Министерства Здравоохранения РТ для получения разрешения на его клиническое испытание.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Разыкова Г.В., Джураев Х.Ш., Азонов Д.А. Растворимость холестерина в лавровом эфирном масле в условиях *in vitro* // Здравоохранение Таджикистана. – 2010. – № 1. – С. 23-24.
2. Разыкова Г.В., Азонов Д.А. Гиполипидемические свойства лаврового эфирного масла и жирозитала при экспериментальной гиперлипидемии // Здравоохранение Таджикистана. – 2010. – № 1. – С. 25-28.
3. Разыкова Г.В., Азонов Д.А. Влияние гераноретинола и эфирных масел на химический состав желчи при экспериментальной // Здравоохранение Таджикистана. – 2011. – № 3. – С. 65-69.
4. Холов А.К., Разыкова Г.В., Раупова П., Азонов Д.А. Влияние ферусинола на антитоксическую и экскреторную функцию печени при токсическом поражении CCl_4 // Здравоохранение Таджикистана. – 2011. – № 3. – С. 75-79.
5. Разыкова Г.В., Холов А.К., Азонов Д.А., Молохова Е.И., Гепатозащитные свойства липовитола и лимонеола при остром и хроническом токсическом гепатите // Вестник Таджикского национального университета. – депонирована, №10 от 04. 03. 2012г.
6. Холов А.К., Разыкова Г.В., Азонов Д.А. Лечебные свойства гераноретинола и эфирных масел – Душанбе: Матбуот. – 2011. – 135с.

Подписано в печать 09.04.2012. Формат 0x84 1/16
Объем 1,5 п.л. Тираж 100 экз. Заказ №15
Отпечатано в ООО «Сапфир»