

ВЛИЯНИЕ СЕСКВИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА АУСТРИЦИНА НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ РАБОТЫ СЕРДЦА

Д. А. Коновалов, Ю. Б. Коновалов, Л. Е. Назарова, М. А. Оганова

Пятигорская государственная фармацевтическая академия

Проведен предварительный скрининг биологической активности сесквитерпеновых лактонов. Для лактона гваянового типа аустрицина спрогнозировано и доказано влияние на некоторые показатели работы сердца.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в поисках новых лекарственных веществ исследователи все чаще обращаются к сесквитерпеновым лактонам — обширной группе природных соединений, обладающих широким спектром биологической активности: цитотоксической, противовоспалительной, кардиотонической, анальгезирующей, спазмолитической, противоопухолевой, гипогликемической, антимигреновой, гипотензивной, антибактериальной, противогрибковой и др. [1, 2]. На сегодняшний день установлены структуры свыше 6000 сесквитерпеновых лактонов, а наибольшее их количество выделено из цветковых растений — представителей семейства Asteraceae (Compositae), известно также о нахождении этих веществ в грибах, мхах и некоторых представителях животного мира.

Многочисленными *in vitro* и *in vivo* опытами доказана существующая зависимость между структурой сесквитерпеновых лактонов и конкретной фармакологической активностью. Подобные исследования показали, что присутствие α,β -ненасыщенной циклопентановой, γ -лактонной, пероксидной, эпоксидной групп и других структурных элементов находится в прямой корреляционной зависимости с конкретным механизмом активности этих веществ [3].

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Нами был проведен предварительный скрининг биологической активности лактонов, доступных в препаративных количествах и принадлежащих к различным структурным типам: гермакрана, гваяна, эвдесмана, амброзана. Использовалась программа В.В. Поройкова и Д.А. Филимонова PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), находящаяся в свободном доступе в сети Интернет (онлайн версия) и позволяющая с высокой степенью вероятности предсказывать свыше 700 эффектов и

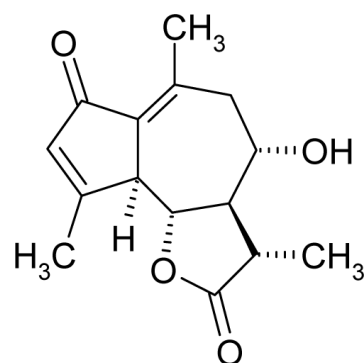


Рис. 1. Структурная формула аустрицина

механизмов действия веществ, их мутагенность, канцерогенность, тератогенность, эмбриотоксичность [4]. Нас заинтересовал сесквитерпеновый лактон гваянового типа аустрицин (дезацетилматрикарин, деацетилартилезин) (рис. 1) и предложенные для него виды активности (табл. 1).

Представляло интерес изучить острую токсичность аустрицина и установить его влияние на некоторые показатели работы сердца: частоту сердечных сокращений, продолжительность биоэлек-

Таблица 1

Прогноз биологической активности аустрицина

Виды активности	Pa^*	Pi^*
Cardiovascular analeptic	0.939	0.004
Antitussive	0.877	0.005
Phosphatase inhibitor	0.820	0.025
Apoptosis agonist	0.715	0.084

* Оценки вероятности проявления (Pa) и не проявления (Pi) активности. Вероятность проявления активности в эксперименте высока, если $Pa > 0.7$.

Влияние аустрицина на продолжительность жизни крыс при аноксии

№ п/п	Продолжительность биоэлектрической активности миокарда, с	
	Контроль	Опыт
1	453	652
2	495	598
3	557	621
4	405	603
5	453	546
6	506	615
Ср	478.2±21.5	605.8±14.3

трической активности миокарда в условиях асфиксии и антиаритмическую активность на модели хлоркальциевой аритмии.

Аустрицин получали методом водной экстракции [1] из наземной части полыни австрийской (*Artemisia austriaca* Jacq.), собранной в фазу бутонизации в окрестностях г. Пятигорска. Изучение острой токсичности проводили на белых мышах обоего пола массой 20—21 г путем внутрибрюшинного введения средней смертельной дозы [5]; опыты по изучению параметров сердца — на белых беспородных крысах обоего пола массой 200—250 г, предварительно наркотизированных хлоралгидратом (300 мг/кг). Исследуемое вещество вводили в виде суспензии перорально через зонд в дозе 10 мг/кг, контрольные животные получали соответствующий объем 0.85% раствора хлорида натрия. Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли с помощью кардиографа, снимая показатели кардиограммы во II стандартном отведении через 10, 20, 25, 30, 35, 40 и 60 минут. Острую аноксию вызывали путем перевязки трахеи крысы, электрокардиограмму регистрировали во II стандартном отведении. Для моделирования аритмии внутривенно в яремную вену вводили хлористый кальций 10% (2 мл/кг). Критерием оценки эффективности служила продолжительность жизни и выживаемость животных.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

По классификации К.К. Сидорова аустрицин относится к самому низкому, шестому классу токсичности веществ — «относительно безвредные».

Результаты изучения показателей работы сердца показали, что аустрицин вызывает снижение

частоты сердечных сокращений у наркотизированных животных. Значимое снижение ЧСС наблюдалось с 20 минуты опыта и составило 8%, максимальное — на 25, 30, 35 минутах опыта (16%, 27%, 19%, соответственно). На 40 минуте снижение ЧСС сохранилось на уровне 16%, на 60 составило 14% относительно исходного уровня (рис. 2). Таким образом, в дозе 10 мг/кг аустрицин проявляет отрицательный хронотропный эффект.

Продолжительность жизни крыс при аноксии аустрицин увеличивает на 26.7% (табл. 2).

Антиаритмической активности на модели хлоркальциевой аритмии аустрицин не проявил. Смертность животных составила 100%, достоверных отличий от контроля в продолжительности жизни при аритмии также не наблюдалось.

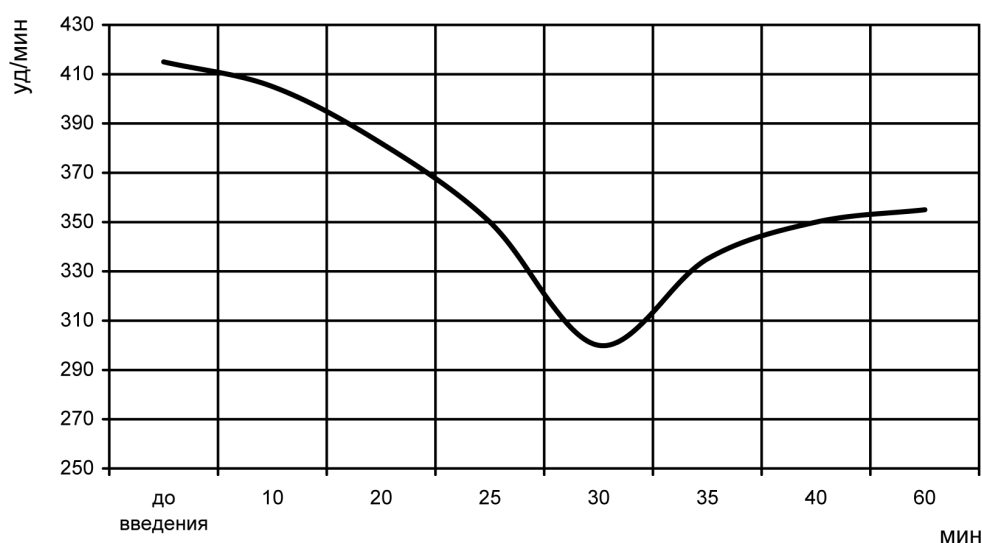


Рис. 2. Влияние аустрицина на изменение частоты сердечных сокращений

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В дозе 10 мг/кг сесквитерпеновый лактон аустрицин вызывает значительное (до 27%) снижение частоты сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект), увеличивает продолжительность жизни крыс на 27% при аноксии и не проявляет антиаритмической активности в модели хлоркальциевой аритмии.

Известно, что близкий по структуре сесквитерпеновый лактон гваянового типа фригин проявляет дозозависимую кардиотоническую активность (увеличивает амплитуду сердечных сокращений, повышает тонус сердечной мышцы и урежает ритм сердечных сокращений) [6]. Поэтому есть основания предполагать, что исследуемое вещество (сесквитерпеновый лактон гваянового типа аустрицин) также является кардиотоником негликозидной структуры. После углубленного изучения влияния аустрицина на показатели работы сердца его можно рекомендовать в качестве перспективного источника в поиске малотоксичных средств для лечения острой и хронической сердечной недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны / К.С. Рыбалко. — М.: Медицина, 1978. — 319 с.
2. Jodynis-Liebert J. Effect of Sesquiterpene Lactones on Antioxidant Enzymes and Some Drug-Metabolizing Enzymes in Rat Liver and Kidney / Jadwiga Jodynis-Liebert, Marek Murias, Elzbieta Bloszyk // *Planta Medica*. — 1999. — #66. — pp. 199—205.
3. Fraga B.M. Natural sesquiterpenoids / Braulio M. Fraga // *Nat. Prod. Rep.* — 2005. — #22. — pp. 465—486.
4. Поройков В.В. Оптимизация синтеза и фармакологического исследования веществ на основе компьютерного прогнозирования их спектров биологической активности / В.В. Поройков, Д.А. Филимонов, А.В. Степанчикова [и др.] // *Хим.-фармац. журнал*. — 1996. — Т.30, № 9. — С.20—23.
5. Измеров Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров. — М.: Медицина, 1977. — 197 с.
6. Авт. свид. 1709611 СССР, А61 К35/78. Способ получения средства «Фригина», обладающего кардиотонической активностью / Коновалова О.А., Белова Л.Ф., Соколов С.Я. [и др.] (SU) №4804973/14; заявл. 23.03.90; опубл. 01.10.91, Бюл. №202468. — 8 с