

ных кислот, на основании чего их следует отнести к истинным холеретикам. Кроме того, препараты способствуют выделению холестерина с желчью, что характерно лишь для немногих желчегонных препаратов.

УДК 616.13—004.6+615.4:54 001.6

ВЛИЯНИЕ АЦЕТАТА ГЕКСАГИДРОУБИХИНОЛА-4 НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

В. Н. БОБЫРЕВ, О. Н. ВОСКРЕСЕНСКИЙ, А. И. КОЖУХОВА, Е. А. ОБОЛЬНИКОВА,
Г. И. САМОХВАЛОВ. Полтавский медицинский стоматологический институт,
научно-производственное объединение «Витамины»

В работах Меллорса и Таппеля показана антиокислительная активность убихинола-6 [7], которая, возможно, есть и у низших убихинолов. Убихинол, подобно природному антиоксиданту токоферолу, по-видимому, способен непосредственно давать антирадикальный эффект. В организме оба соединения могут в некоторых отношениях взаимозаменять друг друга. Е-авитаминоз приводит к нарушению синтеза убихинолов и их циклических изомеров, введение токоферола стимулирует его биосинтез [3].

Перекисная теория атеросклероза [1, 5] и данные об антиатерогенных свойствах антиоксидантов предполагают, что убихинол также обладает антипротекторными свойствами.

Японскими исследователями синтезирован и испытан в клинике убидекаренон (коэнзим Q₁₀, убихинон₁₀), который оказался весьма эффективным при метаболических нарушениях в сердечной мышце, у больных с сердечной недостаточностью и коронарным атеросклерозом [6].

Задача настоящего исследования — испытание противоатеросклеротических свойств гексагидроубихинола-4. Синтез 4-ацетата гексагидроубихинола-4 осуществлен на основе убихинола-0 путем его исчерпывающего ацетилирования, избирательного гидролиза и конденсации получаемого 4-ацетата убихинола-0 с изофитолом [4].

Использована перекисная модель атеросклероза как адекватная для оценки антиатерогенной активности антиоксидантов [2]. Экспериментальный перекисный атеросклероз вызывали содержанием кроликов 100 дней на полунатуральном безантиоксидантном рационе, включающем кокосовое масло, казеин, крахмал, инактивированные пекарские дрожжи, сахарозу, экстрагированный овес, солому, солевую смесь, ретинол, аскорбиновую кислоту.

На 50-й и 100-й дни опыта в крови в тканях определяли такие биохимические показатели: общие липиды по Фольчу, холестерин—

колориметрически по реакции Либермана—Бурхардта, суммарную фракцию β - и пре- β -липопротеидов — по А. Н. Климову, перекисную резистентность эритроцитов — по Ягеру, активность каталазы — манганометрически, содержание аскорбиновой кислоты — дихлорфенолиндифеноловым методом, содержание малондиальдегида — продукта перекисного окисления — тиобарбитуровым методом. Степень поражения аорт оценивали планиметрически по Г. Г. Автандилову. Препарат вводили ежедневно в виде масляного раствора подкожно в дозе 2 мг/кг массы тела.

Содержание общих липидов, холестерина, β - и пре- β -липопротеидов у кроликов, содержащихся на атерогенном рационе, на протяжении опыта прогрессивно нарастало и на 100-й день превышало исходные данные в 2—5 раз. Перекисная резистентность эритроцитов резко снижалась у животных с экспериментальным перекисным атеросклерозом. Содержание малондиальдегида в печени увеличилось с $0,05 \pm 0,005$ ед. экст/г у интактных кроликов до $0,06 \pm 0,002$ ед. экст/г у животных, содержащихся на атерогенном рационе. Активность каталазы крови снижалась, в то время как активность гепатокаталазы возрастала. Содержание аскорбина в крови резко снизилось, а в печени — существенно не изменилось. Планиметрически у кроликов с экспериментальным перекисным атеросклерозом определялись распространенные поражения аорты, достигавшие $72,9 \pm 6,1\%$ ее площади (таблица).

Введение кроликам ацетата гексагидрорубихинола-4 достоверно задерживает нарастание общих липидов, холестерина, β - и пре- β -липопротеидов в сыворотке крови на 50-й день исследования, на 100-й день опыта эти показатели не отличались от величин контрольной группы. Несколько снизилось содержание аскорбината в крови. Активность гемо- и гепатокаталаз не изменилась. Ацетат гексагидрорубихинола-4 существенно тормозил падение перекисной резистентности эритроцитов и проявлял тенденцию к повышению аскорбината в печени. Содержание малондиальдегида не изменилось по сравнению с контрольной группой животных. Степень поражения аорт атеросклерозом у кроликов опытной группы достоверно отличалась от величин контроля и составила $23,9 \pm 13,1\%$ площади.

Торможение развития гиперлипидемии на 50-й день и отсутствие эффекта на 100-й день опыта может быть объяснено тесной взаимосвязью отдельных звеньев антиоксидантной системы. На 50-й день опыта, когда еще не истощились запасы экзогенных биоантиоксидантов (аскорбината, полифенолов, эрготионеина), препарат оказывает гиполлипидемическое действие. К 100-му дню опыта, по мере падения в тканях уровня антиоксидантов-синергистов, ацетат гексагидрорубихинола-4 теряет этот эффект. Подобным

**Влияние ацетата гексагидрорубихинола-4 на развитие
экспериментального перекисного атеросклероза у животных**

Показатель	Интактные кролики	Контрольная группа, день		Опытная группа, день	
		50-й	100-й	50-й	100-й
Общие липиды, мг %	239 ± 14	307 ± 19	609 ± 45	233 ± 12*	599 ± 98
п	12	12	12	7	6
Холестерин, мг %	56 ± 8	241 ± 17	288 ± 30	186 ± 13*	355 ± 48
п	12	12	12	7	6
β- и пре-β-липопротеиды, мг %	95 ± 10	315 ± 19	395 ± 41	235 ± 31*	545 ± 95
п	6	12	12	4	6
Перекисная резистентность эритроцитов, %	10,8 ± 1,3	20,1 ± 1,8	27,2 ± 2,7	—	15,7 ± 4,2*
п	11	12	12	—	6
Малондальдегид, ед. экстр/г	0,05 ± 0,005	—	0,06 ± 0,002	—	0,05 ± 0,005
п	12	—	12	—	6
Каталаза, ед. (кровь)	2,61 ± 0,1	1,95 ± 0,1	2,39 ± 0,2	2,68 ± 0,12*	2,66 ± 0,1
п	12	12	12	7	6
Каталаза, ед. (печень)	7,8 ± 0,3	—	10,8 ± 0,5	—	11,9 ± 0,8
п	11	—	11	—	6
Аскорбиновая кислота, мг % (кровь)	0,94 ± 0,1	0,53 ± 0,02	0,51 ± 0,1	0,86 ± 0,04*	0,68 ± 0,05
п	12	12	12	—	6
Аскорбиновая кислота, мг % (печень)	20,6 ± 1,8	—	16,2 ± 1,2	—	19,0 ± 2,0
п	11	—	10	—	6

* Различия статистически достоверны.

защитным действием обладают и другие изолированно введенные антиоксиданты. Наряду с торможением синдрома перекисной окисления, препарат задерживает развитие атеросклеротического поражения аорты. Следовательно, испытание препарата в комплексе с другими биоантиоксидантами может повысить противоатеросклеротический эффект.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Воскресенский О. Н.* Роль токофероловой (антиоксидантной) недостаточности в происхождении атеросклероза. — *Вопр. мед. химии*, 1973, 19, № 1, с. 87—90.
2. *Воскресенский О. Н., Витт В. В.* Изменения в артеральной стенке кроликов при длительном кормлении их нативным и окисленным жиром (К воп-

росу о бесхолестериновой модели атеросклероза).— Арх. пат., 1971, 33, № 6, с. 51—55.

3. *Донченко Г. В., Чернухина Л. А., Золоташко О. М., Теплицкая Л. Ю.* Изучение *in vitro* обмена убихинона и убихроменоло в печени Е-авитаминозных крыс при раздельном и совместном добавлении α -токоферола и фенилаланина.— *Вопр. мед. химии*, 1976, 22, № 5, с. 691—696.
4. *Обольникова Е. А., Кожухова А. И., Беккер А. Р., Филиппова Т. М., Самохалов Г. И.* Синтез моноацетата гексагидробиохинона-4 и его окисление 2,3-дихлор-5, 6-дицианхиноном.— *Ж. общей химии*, 1976, 46, № 6, с. 1372—1378.
5. *Aoyama S., Matsubara H., Ohata H. et al.* The role of oxidized fat on atherogenesis.— В кн.: *Proc. IIIrd Asian-Pacific Congress of Cardiology. Kyoto, 1964, 1, p. 566—569.*
6. *Iwabuchi T.* Clinical effect of coenzyme Q₁₀ on cardiac insufficiency — Comparative control studies by means of a double blind test.— *Clin. a. Res.*, 1972, 45, № 9, p. 256.
7. *Mellors A., Tappel A. L.* The inhibition of mitochondrial peroxidation by ubiquinone and ubiquinol.— *J. Biol. Chem.*, 1966, 241, № 19, p. 4353—4356.

УДК 547.728.2—02:616.13—004.6

О ВЛИЯНИИ ФЕНИКАБЕРАНА НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ХОЛЕСТЕРИНОВЫЙ АТЕРОСКЛЕРОЗ

А. А. СТОЛЯРЧУК, Р. П. ПИСКУН, Н. И. ИВАНОВА, Винницкий медицинский институт

Нами предложено новое спазмолитическое и коронарорасширяющее средство — феникаберан — производное бензофурана [4]. Среди производных бензофурана обнаружены соединения, снижающие содержание холестерина, глицеридов и свободных жирных кислот в плазме крови. Мы изучали влияние феникаберана на течение экспериментального атеросклероза в сопоставлении с противосклеротическим препаратом клофибратом.

Эксперименты выполнены на кроликах обоего пола породы шиншилла массой 2,5—3 кг. Экспериментальный атеросклероз вызывали по методу Н. Н. Аничкова. Резистентных к холестерину кроликов через 2 нед от начала скармливания из опыта исключали. Затем кроликов разделили на 3 группы — по 7 животных в каждой. В последующие 30 дней на фоне холестериновой диеты животным 1-й группы вводили внутримышечно феникаберан в дозе 5 мг/кг; 2-й — внутривентриально клофибрат по 0,25 г; животные 3-й группы лечению не подвергались и служили контролем.

В конце опыта животных 3 групп, а также интактных забивали воздушной эмболией. После 3-месячного скармливания холестерина и перед забоем его содержание (свободного и общего) определяли в сыворотке крови микрометодом по Н. Станкевичене [5], а β -липопротеидов — по методике Burstein и Samaille в модификации М. Ледвины [6]. Для гистологических исследований брали аорту, сердце, печень, почки, надпочечники и щитовидную