

вых конечностей на 15—40% и не влияет на тонус межреберных, поясничных, диафрагмально-брюшной и почечных артерий.

ЛИТЕРАТУРА

- Арутюнян Г. С., Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. — Фармакол. и токсикол., 1964, № 6, с. 681.
Граевский Э. Я., Жеребченко П. Г., Константинова М. М. и др. — Радиобиология, 1964, № 2, с. 197.
Жеребченко П. Г., Айрапетян Г. М., Красных И. Г. и др. — Там же, № 1, с. 136.
Жеребченко П. Г., Суворов Н. Н. — Там же, 1963, № 4, с. 595.
Ильющенок Т. Ю., Фригидова Л. М., Максименко А. А. и др. — Фармакол. и токсикол., 1970, № 5, с. 576.
Климов А. Ф., Акаевский А. И. Анатомия домашних животных. М., 1951, т. 2, с. 154—164.
Рампан Ю. И., Ярмоненко С. П., Бережнова Л. И. и др. — В кн.: Фармакология противолучевых препаратов. М., 1970, с. 85.
Стрелков Р. Б., Парасочко Л. А. — Фармакол. и токсикол., 1967, № 5, с. 615.
Шашков В. С., Анисимов Б. В., Новиков С. П. и др. — В кн.: Фармакология противолучевых препаратов. М., 1970, с. 9.
Handbouch der experimentellen Pharmacologie. Hrsg. A. Heffler. Berlin, 1966, Bd 19.

Поступила 24/XI 1978 г.

EFFECT OF MEXAMIN ON THE ARTERIAL TONE IN DOGS

M. V. Vasin, D. N. Gavrilyuk

The effect of mexamin (5 and 10 mg/kg) on the vascular tone of thoracic and abdominal cavity vessels and pelvic limbs was investigated by angiography in experiments on 19 mongrel dogs under nembutal anesthesia (30 mg/kg). 5—7 minutes after intramuscular administration of the drug there was a constriction of the aorta, of the hepatic, splenic, cranial mesenteric, internal and external iliac, branched femoral and tibial arteries by about 15—40% as compared to the initial diameter. Mexamin exerted no substantial vasoconstrictive action on the segmental (intercostal, lumbar, phreno-abdominal) and renal arteries.

УДК 616.13-004.6-092.9-085.356:[577.164.2+577.164.32

О. Н. ВОСКРЕСЕНСКИЙ, В. Н. БОБЫРЕВ

ВЛИЯНИЕ АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ И РУТИНА НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПЕРЕКИСНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

Кафедра фармакологии (зав.— проф. О. Н. Воскресенский) Полтавского медицинского стоматологического института

Несмотря на большое количество публикаций (К. Г. Волкова, 1961; И. В. Криворученко, 1963; Л. В. Касаткина и соавторы, 1964; В. А. Григорьева и Л. В. Щукина, 1967; Т. М. Лобова, 1967; Л. С. Шварц, 1969; Ginter, 1957; Chakravarti и соавторы, 1957; Chergashin и Ringsdorf, 1968; Zloch, 1969; Takaji, 1970; Ginter, 1979; Satochowies, 1977), вопрос о способности аскорбината и рутина тормозить атерогенез остается нерешенным.

В настоящей работе исследовалось действие аскорбиновой кислоты и рутина на перекисной модели атеросклероза, которая в последние годы получила определенное признание в связи с развитием перекисной теории происхождения атеросклероза (Aojama и соавторы, 1964, 1967; О. Н. Воскресенский, 1967, 1969, 1973, 1974, 1975; О. Н. Воскресенский и соавторы, 1976; О. Н. Воскресенский и В. В. Витт, 1971; О. Н. Воскресенский и А. П. Левицкий, 1970; В. З. Ланкин и соавторы, 1976а, б). Ранее на перекисной модели атеросклероза нами был установлен тормозящий эффект токоферола (О. Н. Воскресенский, 1973).

Методы исследования. Исследование проводили на 73 беспородных кроликах обоего пола массой 2,2—3,4 кг. Экспериментальный перекисный атеросклероз воспроизводили содержанием животных в течение 100 дней на полунатуральном безантиоксидантном (атерогенном) рационе (казеин, рафинированное кокосовое масло, крах-

мал, сахар, экстрагированный овес, сухие дрожжи, солома, витамины А и D, смесь солей).

В I серии на 37 кроликах исследовали влияние аскорбиновой кислоты на развитие экспериментального атеросклероза; опыты проводили в летне-осенний период. Животных распределили на 3 группы: интактные (17), содержащиеся на рационе вивария; контрольные (14), содержащиеся на безантиоксидантном рационе; подопытные (6), содержащиеся на безантиоксидантном рационе и ежедневно *per os* получавшие аскорбиновую кислоту в дозе 20 мг/кг. Во II серии на 36 животных изучали влияние рутина на развитие экспериментального атеросклероза; опыты проводили в зимне-весенний период. Животных распределили тоже на 3 группы по 12 кроликов в каждой: интактные — рацион вивария; контрольные — безантиоксидантный рацион; подопытные — безантиоксидантный рацион и ежедневно *per os* рутин в дозе 50 мг/кг.

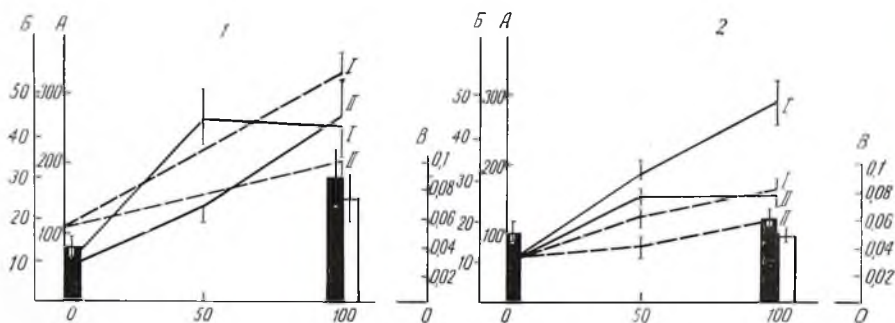
На 50-й и 100-й дни исследования в крови и тканях определяли общие липиды (Folch и Leeg. 1957), холестерин колориметрически по реакции Либерманна — Бурхардта, β -липопротеиды (М. Ледвина, 1960), токоферол (О. Н. Воскресенский, 1967), перекисную резистентность эритроцитов (Jager, 1963), аскорбиновую кислоту (Wudward и Fgi, 1932), активность каталазы (А. Н. Бах и С. И. Зубкова, 1937) и свободные фенолы в моче (Ю. Н. Шиллингер и Н. В. Орлова, 1953), малондиальдегид (МДА) тиобарбитуровым методом. Оценку степени атеросклеротического поражения аорты проводили планиметрически (Г. Г. Автандилов, 1961).

Результаты. Содержание животных на безантиоксидантном рационе вызвало повышение уровня общих липидов, холестерина и β -липопротеидов в крови и развитие синдрома перекисидации липидов — повышение перекисного гемолита и уровня продукта аутоокисления липидов МДА в печени, снижение уровня токоферола и аскорбиновой кислоты в тканях (табл. 1, 2; рисунок). Синдром перекисидации у животных летней серии был более выражен, чем в зимней. На вскрытии у всех контрольных животных макроскопически в аорте выявлялись изменения различной степени (пятна, бляшки, полосы, деформация

ТАБЛИЦА 1. Влияние аскорбиновой кислоты на массу тела и биохимические показатели у кроликов с экспериментальным перекисным атеросклерозом ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные	Контроль		Лечение аскорбиновой кислотой	
		день исследования			
		50-й	100-й	50-й	100-й
Масса тела, г	2399 \pm 91 (17)	2226 \pm 139 (14)	2481 \pm 363 (7)	2700 \pm 149 (6)	3140 \pm 98 (4)
Общие липиды сыворотки крови, мг%	374 \pm 41 (17)	649 \pm 58* (12)	575 \pm 77* (7)	506 \pm 59 (6)	522 \pm 94 (4)
β -Липопротеиды сыворотки крови, мг%	206 \pm 17 (17)	339 \pm 49* (12)	404 \pm 80* (7)	258 \pm 50 (6)	369 \pm 82 (4)
Токоферол сыворотки крови, мг%	0,67 \pm 0,08 (16)	0,69 \pm 0,1 (12)	0,45 \pm 0,07 (7)	0,74 \pm 0,11 (6)	0,55 \pm 0,07 (4)
мг на 1 г липидов	2,28 \pm 0,38 (16)	1,15 \pm 0,23* (12)	0,92 \pm 0,21* (7)	1,52 \pm 0,21 (6)	1,10 \pm 0,1 (4)
Общие липиды печени, мг%	2950 \pm 234 (17)	—	4654 \pm 407* (7)	—	5129 \pm 425 (4)
Токоферол печени, мг%	1,94 \pm 0,22 (17)	—	1,02 \pm 0,12* (7)	—	1,78 \pm 0,11* (4)
мг на 1 г липидов	0,73 \pm 0,12 (17)	—	0,22 \pm 0,04* (7)	—	0,36 \pm 0,038 (4)
Планиметрия аорты, %	0	—	62,8 \pm 16,3 (7)	—	15,0 \pm 5,4* (4)

Примечание. Здесь и в табл. 2 в скобках — число животных, звездочкой показана достоверность различий ($P < 0,005$).



Содержание холестерина в сыворотки крови (А), перекисная резистентность эритроцитов (Б) и уровень малондиальдегида (В) в печени кроликов с экспериментальным перекисным атеросклерозом, получавших аскорбиновую кислоту (1) или рутина (2). I — контроль; II — опыт. Сплошные линии — холестерин сыворотки крови (%), пунктирные — перекисная резистентность эритроцитов (в %), черные столбцы — уровень малондиальдегида в контроле, светлые столбцы — в опыте; по горизонтали — дни.

поверхности интимы). Микроскопически отмечались изменения, соответствующие описанным ранее (О. Н. Воскресенский и В. В. Витт, 1971).

Введение кроликам, содержащимся на атерогенном рационе, аскорбиновой кислоты (см. табл. 1) способствовало прибавке в массе тела. Аскорбиновая кислота достоверно препятствовала повышению уровня холестерина в крови в первой половине опытного периода (рисунок, 1) и развитию синдрома пероксидации, в частности, препарат тормозил снижение уровня токоферола в крови и тканях. На вскрытии сопоставление макроскопической картины поражения аорты обнаружило значительное торможение атеросклероза аорты у кроликов, получавших аскорбиновую кислоту.

Введение рутина кроликам, содержащимся на атерогенном рационе, достоверно тормозило нарастание в крови уровня общих липи-

ТАБЛИЦА 2. Влияние рутина на массу тела и биохимические показатели у кроликов с экспериментальным перекисным атеросклерозом ($M \pm m$)

Показатель	Интактные животные	Контроль		Лечение рутином	
		День исследования			
		50-й	100-й	50-й	100-й
Масса тела, г	3008±146 (12)	3237±143 (12)	3303±125 (12)	3199±136 (12)	3366±124 (12)
Общие липиды сыворотки крови, мг%	239±14 (12)	325±28* (12)	609±45* (12)	278±24 (12)	464±35* (12)
β-Липопротеиды сыворотки крови, мг%	94±9 (12)	262±25* (12)	383±32* (12)	177±19* (12)	210±16* (12)
Аскорбиновая кислота печени, мг%	20,6±1,8 (9)	—	16,2±1,2 (11)	—	19,9±1,8 (12)
Каталаза крови, ЕД	2,61±0,1 (12)	2,51±0,1 (12)	2,34±0,1 (12)	1,87±0,06* (12)	2,09±0,08 (12)
» печени, ЕД	7,8±0,3 (12)	—	10,8±0,53* (12)	—	9,9±0,42* (12)
Свободные фенолы, мг на 1 л мочи	158±31 (6)	218±28 (12)	244±23* (11)	251±27 (12)	366±18* (12)
Планиметрия аорты, %	0	—	73±6 (11)	—	57±7 (12)

W

дов, холестерина, β -липопротеидов. Рутин задерживал развитие синдрома перекисидации липидов, тормозил нарастание перекисного гемолита, препятствовал увеличению содержания МДА аскорбината в печени, повышал уровень свободных фенолов в моче и снижал площадь поражения аорты (см. рисунок; табл. 2).

Обсуждение результатов. Гипохолестеринемическое действие аскорбиновой кислоты и рутина, по-видимому, обусловлено их антиоксидантными свойствами. В синтезе холестерина процессы перекисления участвуют на стадии образования сквален-оксида, предшествующей циклизации его в стероидный скелет. Биоантиоксидант токоферол ингибирует синтез холестерина (Yakasa и Osaka, 1966).

Перекисное окисление участвует также в деструкции эластина (Milch и Osaka, 1966), липидной инфильтрации (О. Н. Воскресенский и соавторы, 1976) и кальцинозе (В. Б. Спиричев и Н. В. Блажеевич, 1969).

Аскорбинат и полифенолы ингибируют перекисное окисление липидов в тканях, по-видимому, как вещества, регенерирующие токоферол, непосредственно проявляющий антирадикальный эффект (Tappel, 1968).

Эта системная связь биоантиоксидантов подтверждается нашими опытами: аскорбиновая кислота препятствовала снижению токофероловой обеспеченности, а полифенолы предупреждали снижение уровня аскорбината в тканях.

Следовательно, антиоксидантное и соответственно антиатерогенное действие аскорбиновой кислоты и рутина при содержании животных на безантиоксидантном рационе лимитируется уровнем в тканях основного антирадикального ингибитора — токоферола. Содержание животных на полунатуральном безантиоксидантном рационе приводит к прогрессирующему снижению уровня токоферола в липидах крови и тканей (см. табл. 1). Можно полагать, что рутин и аскорбиновая кислота оказывали присущее им антиоксидантное действие главным образом в первой половине опытного периода, до значительного истощения запасов токоферола в тканях, и утрачивали этот эффект после уменьшения концентрации токоферола ниже критического уровня.

Изложенное представление о том, что аскорбиновая кислота и рутин реализуют свое антиатерогенное действие как биоантиоксиданты и для их эффекта необходим токоферол, позволяет объяснить противоречивость данных о влиянии витамина С на развитие холестеринового атеросклероза. В детальном исследовании Л. В. Касаткиной и соавторов (1964) показано, что аскорбиновая кислота вызывает выраженный антиатерогенный эффект у кроликов с холестериновой моделью атеросклероза в осенне-зимний период (I серия опытов) и умеренный при проведении эксперимента в весенне-летний период (II серия). Автор объясняет эти различия неизвестным «алиментарным фактором» и насыщенностью тканей кроликов I серии аскорбиновой кислотой в осенний период.

Представляется, что этим «алиментарным фактором» являются токоферол и полифенолы. В тканях грызунов соответственно изменению состава пищи содержание токоферола бывает наиболее высоким в осенний период и самым низким весной (А. Д. Бондаренко и соавторы, 1970). Очевидно, наибольший эффект аскорбиновой кислоты в опытах Л. В. Касаткиной в осенне-зимний период связан с тем, что аскорбиновую кислоту вводили животным с высоким уровнем токоферола в тканях.

Выводы

1. Аскорбиновая кислота тормозит развитие гиперхолестеринемии и предупреждает поражение аорты атеросклерозом.

2. Рутин уменьшает содержание общих липидов, холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови и проявляет тенденцию к уменьшению степени поражения аорты атеросклерозом.

ЛИТЕРАТУРА

- Авдандилов Г. Г. — Арх. пат., 1961, № 4, с. 89—90.
Бах А. Н., Зубкова С. И. — В кн.: Сборник избранных трудов акад. А. Н. Баха. Л., 1937, с. 412.
Бондаренко А. Д., Брагина В. С., Ибрагимов Ф. Х. и др. — Ж. эволюц. биохим., 1970, № 5, с. 511—515.
Волкова К. Г. — В кн.: Атеросклероз. Вопросы патологии и патогенеза. Л., 1961, с. 187—193.
Воскресенский О. Н. — В кн.: Витамины при сердечно-сосудистых заболеваниях. М., 1969, с. 13—15.
Воскресенский О. Н., Левицкий А. П. — Вопр. мед. химии, 1970, № 6, с. 563—583.
Воскресенский О. Н., Витт В. В. — Арх. пат., 1971, № 6, с. 51—55.
Воскресенский О. Н. — В кн.: ВНИИ витаминологии МЗ СССР. Научная сессия. 6-я. Материалы. М., 1967, с. 201—202.
Воскресенский О. Н. — Вопр. мед. химии, 1973, № 1, с. 87—90.
Воскресенский О. Н. — В кн.: Всесоюзный биохимический съезд. 3-й. Рефераты научных сообщений. Рига, 1974, т. 2, с. 227.
Воскресенский О. Н. — В кн.: Биоантиокислители. М., 1975, с. 121—125.
Воскресенский О. Н., Борисенко А. Н., Девяткина Т. А. — В кн.: Фармакология — здравоохранению. Л., 1976, с. 39.
Григорьева В. А., Шукина Л. В. — Укр. біохім. ж., 1967, т. 39, № 4, с. 366—372.
Касаткина Л. В., Лобова Н. М., Сукасова Н. И. — В кн.: Атеросклероз и тромбоз. М., 1964, с. 30—40.
Криворученко И. В. — Тер. арх., 1963, № 4, с. 48—53.
Ланкин В. З., Тихазе А. К., Котелевцева Н. В. — Кардиология, 1976, № 2, с. 23—30.
Ланкин В. З., Котелевцева Н. В., Тихазе А. К. и др. — Вопр. мед. химии, 1976, № 4, с. 513—517.
Ледвина М. — Лабор. дело, 1960, № 3, с. 13—17.
Лобова Т. М. — В кн.: Липиды тканей при экспериментальной гиперхолестеринемии. Ярославль, 1967, с. 42—48.
Спиричев В. Б., Блажеевич Н. В. — В кн.: Витамины при сердечно-сосудистых заболеваниях. М., 1969, с. 55—57.
Шварц Л. С. Функциональная патология атеросклероза. Саратов, 1969.
Шиллингер Ю. И., Орлова Н. В. — Булл. экспер. биол., 1953, № 1, с. 89—92.
Aojama S., Matsubara H., Ohta H. et al. — In: Asian-Pacific Congress of Cardiology. 3rd. Proceedings. Kyoto, 1964, v. 1, p. 566.
Aojama S., Ohta H., Fujishiro M. et al. — Jap. Heart J., 1967, v. 2, p. 142.
Chacravarti R., De U., Mukerji B. — Indian J. med. Res., 1957, v. 45, p. 315—318.
Cherashin E., Ringsdorf W. — Int. J. Vitamin Nutr. Res., 1968, v. 38, p. 415—420.
Folch J., Lees M., Sloane Stanley G. — J. biol. Chem., 1957, v. 226, p. 497.
Ginter E. — Biol. pr., 1970, v. 16, № 6, p. 98.
Jager F. — Nutr. et Dieta, 1968, v. 10, p. 215.
Milch R., Osaca A. — Vitamins, 1966, v. 34, p. 1—7.
Tappel A. — Geriatrics, 1968, v. 23, № 10, p. 97—105.
Takaji J. — Jap. J. med. Sci. Biol., 1970, v. 32, p. 281—302.
Vakasa K., Osaka A. — Vitamins, 1966, v. 34, № 1, p. 1—7.
Voskresensky O., Devyatkina T. — In: Polish pharmacological society. Congress. 6th. Katowice, 1977, p. 247—248.
Wuward F. — J. biol. Chem., 1932, v. 97, p. 465.
Zloch Z. — Int. J. Vitamin Res., 1969, v. 39, p. 269—280.

Поступила 4/V 1978 г.

EFFECT OF ASCORBIC ACID AND RUTIN ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL PEROXIDE ATHEROSCLEROSIS

O. N. Voskresensky, V. N. Bobyrev

It has been established in experiments on 73 rabbits that ascorbic acid inhibits the development of hypercholesterinemia, peroxidation syndrome and atherosclerotic affection of the aortas. Rutin delays the development of hypercholesterinemia and peroxidation syndrome and tends to inhibiting aortal atherosclerotic affection.