

С.М. Николаев, З.Г. Самбуева, Т.М. Михайлова, А.В. Федоров

ДЕЙСТВИЕ ПРИРОДНЫХ КСАНТОНОВ И ИХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НА ХОЛЕРЕТИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ У БЕЛЫХ КРЫС**ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (Улан-Удэ)
ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (Улан-Удэ)**

В экспериментах на белых крысах установлена желчегонная активность 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона и 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантона, а их аллилокси- и ацетоксипроизводные по указанной активности превосходят исходные ксантоны.

Ключевые слова: ксантоны, модифицированные производные, желчегонное действие

THE EFFECT OF NATURAL XANTHONES AND THEIR MODIFIED DERIVATIVES ON THE CHOLERETIC REACTION IN WHITE RATS**S.M. Nikolaev, Z.G. Sambueva, T.M. Mikhailova, A.V. Fyodorov****Institute of General and Experimental Biology SB RAS, Ulan-Ude
Buryat State University, Ulan-Ude**

In experiments on white rats choleretic activity of 1-hydroxy-2,3,5-trimethoxyxanthone and 1-hydroxy-2,3,4,5-tetramethoxyxanthone was determined. Their allyloxy- and acetoxy-derivatives are more effective than native substances.

Key words: xanthones, modified derivatives, choleretic effect

Развитие химии природных соединений привело к получению индивидуальных биологически активных веществ из растительного сырья с высокой фармакологической активностью и послужило основой для модификации их, а также целенаправленного синтеза аналогов. Среди них важное место занимают ксантоны, изучение которых по сравнению с флавоноидами началось сравнительно недавно. Известно, что ксантоны обладают широким спектром фармакологических свойств: кардиотоническое, диуретическое, антибактериальное, противовирусное, антидепрессивное, противоопухолевое, противогрибковое и другие [1, 3].

Целью настоящей работы явилось определение желчегонной активности 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона, 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантона, выделенных из *Halenia corniculata* (L.) Cornaz и их аллилокси- и ацетоксизамещенных производных.

Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar обоего пола с массой 180–200 г. Желчь получали в условиях острых опытов по общепринятой методике [7]. Животные находились при комнатной температуре под наркозом (1% раствор барбитала в объеме 0,8 мл на 100 г массы внутривенно). Желчь собирали через каждый час в течение 4 часов через канюлю, вставленную в общий желчный проток. Ксантоны вводили в двенадцатиперстную кишку крыс в дозах 10–50 мг/кг в виде водного раствора в объеме 1 мл. Крысам контрольной группы вводили эквивалентное количество воды очищенной. О степени желчегонной активности указанных веществ судили по скорости секреции и обще-

му количеству выделенной желчи, а также по содержанию в ней основных её ингредиентов: желчных кислот, холестерина [5] и билирубина [6]. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента [2, 4].

В результате проведенных исследований установлено, что указанные ксантоны обладают желчегонной активностью и их химическая модификация усиливает указанную активность. Как следует из таблицы 1, при введении крысам 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона в дозах 10–50 мг/кг через 1 час после его введения скорость секреции желчи повышается на 19,5–30,0 % по сравнению с таковой у крыс контрольной группы, постепенно снижаясь в последующие часы наблюдения. В дозе 50 мг/кг при введении крысам 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона наблюдали повышение синтеза и выделения желчных кислот, суммарная концентрация которых в желчи повышалась на 29 %.

Аллилокси- и ацетоксизамещенные ксантоновые производные в дозах 50 мг/кг способствовали значительному ускорению желчевыделения. Так, скорость секреции желчи при введении животным аллилового производного 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантона повышалась по сравнению с таковой у крыс контрольной группы на 47,31 % с повышением общего количества выделенной желчи на 32 %. Под влиянием ацетоксипроизводного холеретическая реакция у крыс, в отличие от действия исходного ксантона, нарастала в течение всего периода опыта. При этом скорость секреции желчи превышала показатели контроля на 23–30 % на 2-й и 4-й часы опыта соответствен-

Таблица 1

Влияние 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта и его производных на интенсивность секреции и состав желчи у белых крыс

Условия опыта	Скорость секреции желчи в течение 4 часов (мг/мин на 100 г)				Общее кол-во желчи за 2–4-й часы, мг/100 г.	Желчные кислоты (мг%)	Билирубин (мг%)	Холестерин (мг%)
	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.				
1. Контроль (H ₂ O), 1-ОН-2,3,5-(CH ₃ O) ₄ :	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	798 ± 18	381,9	30,0	51,55
10 мг/кг	4,7 ± 0,4	5,5 ± 0,3*	4,5 ± 0,3	4,3 ± 0,3	858 ± 57	401,85	33,0	49,20
50 мг/кг	5,1 ± 0,3	6,0 ± 0,4*	5,1 ± 0,1*	4,8 ± 0,2	954 ± 24*	493,05	32,0	50,10
2. Контроль (H ₂ O), аллилоксипроизводное:	5,0 ± 0,1	5,1 ± 0,1	4,8 ± 0,3	4,5 ± 0,3	864 ± 40	515,85	30,0	137,20
10 мг/кг	3,6 ± 0,1	4,6 ± 0,3	4,7 ± 0,4	4,2 ± 0,4	810 ± 54	524,4	38,0	143,30
50 мг/кг	5,3 ± 0,3	7,5 ± 0,5*	6,3 ± 0,3*	5,2 ± 0,5	1140 ± 45*	535,8	30,0	136,85
3. Контроль (H ₂ O), ацетоксипроизводное:	4,8 ± 0,1	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	798 ± 18	444,6	26,0	62,20
10 мг/кг	4,4 ± 0,3	4,4 ± 0,3	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,2	816 ± 38	450,3	28,0	53,35
50 мг/кг	4,6 ± 0,3	5,3 ± 0,2*	5,5 ± 0,4*	5,6 ± 0,4*	984 ± 66*	493,0	25,0	78,85

Примечание: * – здесь и далее: различия достоверны по сравнению с соответствующим контролем при $p \leq 0,05$.

но. Суммарная концентрация желчных кислот в желчи повышалась на 10 %. Кроме того, ацетоксипроизводное указанного ксанта способствовало повышению экскреции с желчью холестерина, содержание которого повышалось на 27 %.

Введение крысам 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта превосходило действие 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксанта по желчегонной активности, которое проявлялось и при введении его животным в дозе 10 мг/кг. При этом у данного ксанта и его производных холеретическая реакция сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения. В дозе 50 мг/кг 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон повышал скорость секреции желчи у крыс на 32–42 %. Влияние аллилоксизамещенного производного данного ксанта в вышеуказанной дозе харак-

теризовалось продолжительным и равномерным ускорением желчевыделения с повышением общего количества выделенной желчи на 39 %. Ацетоксипроизводное данного ксанта по холеретической реакции уступало аллилоксипроизводному. Аллиловое производное 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта, в свою очередь, как и исходный ксантон, способствовало повышению экскреции холестерина с желчью (табл. 2).

Таким образом, выделенные из галени рога токой ксантоны: 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксантон и 1-гидрокси-2,3,5-триметоксиксантон — оказывают желчегонное действие, а аллилокси- и ацетоксипроизводные указанных ксантонов оказывают более выраженный желчегонный эффект.

Таблица 2

Влияние 1-гидрокси-2,3,4,5-тетраметоксиксанта и его производных на интенсивность секреции и состав желчи у белых крыс

Условия опыта	Скорость секреции желчи в течение 4 часов (мг/мин на 100 г)				Общее кол-во желчи за 2–4-й часы, мг/100 г.	Желчные кислоты (мг%)	Билирубин (мг%)	Холестерин (мг%)
	1 ч.	2 ч.	3 ч.	4 ч.				
1. Контроль (H ₂ O), 1-ОН-2,3,5-(CH ₃ O) ₄ :	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,1	3,4 ± 0,1	660 ± 29	484,5	30,0	94,10
10 мг/кг	3,7 ± 0,3	4,1 ± 0,4	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,4	756 ± 71	501,6	33,0	90,20
50 мг/кг	4,5 ± 0,4	5,4 ± 0,3*	4,8 ± 0,4*	4,5 ± 0,4*	882 ± 69*	501,6	35,0	95,30
2. Контроль (H ₂ O), аллилоксипроизводное:	4,0 ± 0,5	3,8 ± 0,3	3,8 ± 0,1	3,4 ± 0,1	660 ± 29	484,5	30,0	150,25
10 мг/кг	4,5 ± 0,1	4,7 ± 0,3	4,7 ± 0,2*	4,1 ± 0,4	810 ± 39*	524,4	29,0	190,80
50 мг/кг	4,2 ± 0,4	5,3 ± 0,3*	5,2 ± 0,4*	4,8 ± 0,1*	918 ± 69*	495,9	28,0	177,55
3. Контроль (H ₂ O), ацетоксипроизводное:	4,5 ± 0,5	4,4 ± 0,1	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1	774 ± 22	621,3	35,0	94,10
10 мг/кг	4,0 ± 0,2	4,7 ± 0,4	4,8 ± 0,2	4,9 ± 0,4	864 ± 63	701,1	31,0	90,20
50 мг/кг	4,7 ± 0,1	6,3 ± 0,2*	5,6 ± 0,3*	4,8 ± 0,3	1002 ± 85*	836,4	34,0	95,30

ЛИТЕРАТУРА

1. Глызин В.И., Николаева Г.Г., Даргаева Т.Д. Природные ксантоны. — Новосибирск: Наука, 1986. — 175 с.
2. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. — М.: Медицина, 1990. — 224 с.
3. Михайлова Т.М. Выделение и химическая модификация природных ксантоновых соединений // Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Улан-Удэ, 2004. — 22 с.
4. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 1964. — № 4. — С. 71—78.
5. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи / В.П. Мирошниченко, Л.А. Громашевская, М.Г. Касаткина [и др.] // Лабораторное дело. — 1978. — № 3. — С. 149—153.
6. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина // Проблемы эндокринологии. — 1956. — № 6. — С. 75—78.
7. Скакун Н.П., Олейник А.Н. Сравнительное действие атропина и метацина на внешнесекреторную функцию печени // Фармакология и токсикология. — 1967. — Т. 30, № 3. — С. 334—337.

Сведения об авторах

Николаев Сергей Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом биологически активных веществ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13; e-mail: smnikolaev@mail.ru)

Самбуева Зинаида Гомобжаповна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной фармакологии ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13).

Михайлова Татьяна Михайловна — кандидат фармацевтических наук, младший научный сотрудник лаборатории химико-фармацевтических исследований ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел.: 8 (3012) 43-37-13)

Федоров Андрей Витальевич — аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и фитотерапии ФГБОУ «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24).