

УДК 615.272.4:616.153.915-008.61-036.11-092.4-02:547.262

ЭФФЕКТЫ ГРОССГЕМИНА И ГРОССМИЗИНА ПРИ МОДЕЛИ ОСТРОЙ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ЭТАНОЛОМ

Ратькин А.В.¹, Кайдаш О.А.¹, Иванов В.В.¹, Венгеровский А.И.¹, Адекенов С.М.², Чучалин В.С.¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия² АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“, г. Караганда, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить гиполипидемические свойства сесквитерпеновых лактонов гроссгемина и гроссмизина при модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом у крыс.

Крысам в течение 7 сут вводили в желудок гроссгемин и гроссмизин в дозе 10 мг/кг массы тела или препарат сравнения никотиновую кислоту в дозе 25 мг/кг массы тела. Гиперлипидемию у крыс вызывали однократным внутривенным введением этанола в дозе 5 г/кг массы тела. В сыворотке крови хвостовой вены измеряли содержание триацилглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), свободных жирных кислот. Вычисляли отношение содержания ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП и индекс атерогенности.

Однократное введение этанола увеличивало в сыворотке крови уровень триацилглицеридов в 1,9 раза, свободных жирных кислот в 3,2 раза, холестерина ЛПНП – на 44% по сравнению с показателями интактных животных. Это свидетельствует о развитии острой гиперлипидемии. Содержание в сыворотке общего холестерина, холестерина ЛПВП и индекс атерогенности не изменялись.

Курсовое введение сесквитерпеновых лактонов гроссгемина и гроссмизина на фоне острой гиперлипидемии сопровождалось снижением в сыворотке крови уровня триацилглицеридов соответственно на 19,8 и 34,1%. Никотиновая кислота уменьшала содержание триацилглицеридов на 42,4%. Гроссгемин и никотиновая кислота снижали повышенный уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови крыс на 60,7–67,9%. Гроссмизин и никотиновая кислота уменьшали на 14,6–17,2% уровень общего холестерина.

При острой гиперлипидемии гроссгемин и гроссмизин снижали уровень холестерина ЛПНП на 17,6–20,0%, никотиновая кислота – на 15,7%. Оба сесквитерпеновых лактона и никотиновая кислота не изменяли содержания холестерина ЛПВП. При курсовом введении гроссгемина, гроссмизина и никотиновой кислоты отношение содержания холестерина ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП достоверно увеличивалось на 42,8; 38,6 и 22,1% соответственно.

Сесквитерпеновые лактоны гроссгемин и гроссмизин обладают гиполипидемическим действием при острой экспериментальной гиперлипидемии, вызванной введением этанола. Лактоны нормализуют многие показатели липидного обмена, что может быть обусловлено разными биохимическими мишенями для этих молекул. Лактоны, как и никотиновая кислота, при модели острой гиперлипидемии снижают в сыворотке крови содержание триацилглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Гроссгемин и никотиновая кислота также уменьшают уровень свободных жирных кислот.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспериментальная гиперлипидемия, этанол, гроссгемин, гроссмизин, никотиновая кислота, липолиз.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, являются одной из ведущих причин смертности населения в развитых странах. Со-

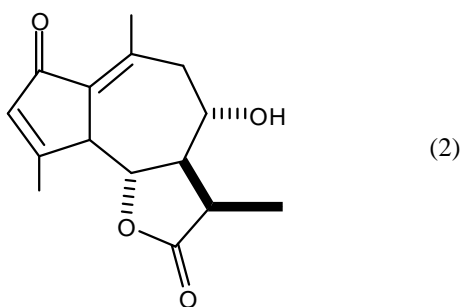
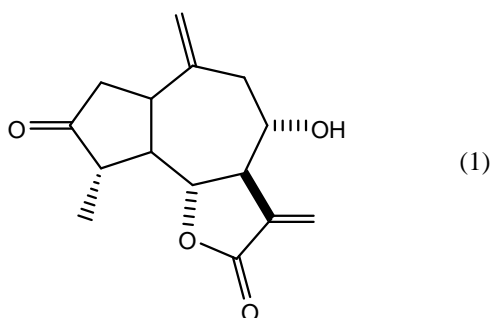
гласно данным Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие 15 лет они займут первое место среди причин заболеваемости и смертности населения [1]. Атеросклероз является этиологически политропным хроническим заболеванием [2, 3], вызванным гиперлипидемией [3, 4]. Чаще всего регистрируются низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), повышенное содержание атероген-

✉ Ратькин Александр Валентинович, тел.: 8-903-915-3991, 8 (3822) 42-09-50; e-mail: midodiclo@gmail.com

ных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триацилглицеридов (ТАГ). Каждый компонент этой триады оценивается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [4].

В современной гиполипидемической терапии применяют широкий спектр лекарственных средств (статины, фибраты, ингибиторы всасывания холестерина, препараты никотиновой кислоты) для коррекции гиперлипидемии, а также в целях первичной и вторичной профилактики осложнений атеросклероза [5]. В последнее время внимание исследователей привлекают природные вещества терпеноидной структуры, обладающие гиполипидемическим действием [6]. Такой эффект оказывают сесквитерпеновые лактоны артишока (*Cynara scolymus* L.) – цинаропикрин, агурин В и гроссгемин [7], терпеноид имбиря (*Costus speciosus* Koen ex. Retz) – ванилосмин [8], экстракт женьшеня [9], содержащий сесквитерпены. Механизм гиполипидемического действия сесквитерпеновых γ -лактонов связан, вероятно, с присутствием лактонового кольца. Известно, что статины ловастатин и симвастатин содержат аналогичный лактон, в печени лактоновое кольцо гидролизуется в активную оксикислоту [10].

Сесквитерпеновые лактоны гваянового ряда гроссгемин (1) и гроссмизин (2) рассматривают в качестве агентов, обладающих гиполипидемическим потенциалом. Они могут быть перспективным источником для создания противоатеросклеротических средств.



Цель исследования – изучить гиполипидемические свойства сесквитерпеновых лактонов гроссгемина и гроссмизина при модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом, у крыс.

Материал и методы

В экспериментах использовали сесквитерпеновые лактоны гроссгемин (1) и гроссмизин (2), полученные в АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» (Республика Казахстан) [11]. Содержание основного вещества в лактонах – не менее 98,5%. Исследование проводили на 36 сертифицированных белых аутбредных крысах-самцах массой тела 200–250 г. Животные были разделены на четыре группы по 9 особей. Экспериментальным животным в течение 7 сут вводили в желудок в суспензии на 0,5%-й крахмальной слизи гроссгемин и гроссмизин в дозе 10 мг/кг массы тела или препарат сравнения никотиновую кислоту (ЛСР-000778/08) в дозе 25 мг/кг массы тела (положительный контроль). Контрольная группа получала эквивалентные количества крахмальной слизи. После семи введений сесквитерпеновых лактонов у крыс вызывали гиперлипидемию однократным введением в желудок 40%-го раствора этанола в дозе 5 г/кг массы тела (в пересчете на абсолютный этанол) [12]. До введения этанола животные голодали в течение 8 ч при свободном доступе к воде. Через 6 ч после развития острой гиперлипидемии крыс умерщвляли асфиксией в атмосфере углекислого газа.

В сыворотке крови хвостовой вены измеряли содержание ТАГ, общего холестерина, холестерина ЛПВП и ЛПНП с помощью ферментативных наборов Chronolab (Испания), уровень свободных жирных кислот (СЖК) ферментативным набором NEFA (Randox, Великобритания). Вычисляли отношение содержания холестерина ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП и индекс атерогенности.

Результаты измерений представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Статистическую значимость различий измеряемых показателей оценивали с помощью непараметрического критерия для малых групп Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Этанол активирует липолиз в жировой ткани, увеличивает захват СЖК из крови при участии транспортного связывающего белка, ускоряет синтез жирных кислот и их этерификацию с образованием ТАГ, стимулирует продукцию холестерина и его эфиров, тормозит β -окисление жирных кислот в митохондриях [13]. В

наших экспериментах установлено, что однократное введение этанола в дозе, эквивалентной 5 г/кг массы

тела абсолютного этанола, увеличивало в сыворотке крови

Таблица 1

Влияние курсового введения гроссгемина и гроссмизина (7 дней, 10 мг/кг массы тела) и никотиновой кислоты (7 дней, 25 мг/кг массы тела) на уровень триацилглицеридов, свободных жирных кислот и общего холестерина в сыворотке крови крыс при экспериментальной острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом ($X \pm m, n = 9$)			
Экспериментальная группа	Триацилглицериды, ммоль/л	Свободные жирные кислоты, ммоль/л	Общий холестерин, ммоль/л
Крахмальная слизь	0,83 ± 0,07	0,86 ± 0,19	2,08 ± 0,11
Этанол + крахмальная слизь	1,55 ± 0,13*	2,73 ± 0,30*	1,92 ± 0,06
Гроссгемин + этанол	1,24 ± 0,13*	1,07 ± 0,12*	1,67 ± 0,11*
Гроссмизин + этанол	1,02 ± 0,15*	2,54 ± 0,34	1,67 ± 0,09*
Никотиновая кислота + этанол	0,89 ± 0,08*	1,19 ± 0,24*	1,59 ± 0,07*

Примечание. Здесь и в табл. 2 * – $p < 0,05$ для этанола по сравнению с интактными животными, для лактонов и никотиновой кислоты по сравнению этанолом.

Таблица 2

Влияние курсового введения гроссгемина и гроссмизина (7 дней, 10 мг/кг массы тела) и никотиновой кислоты (7 дней, 25 мг/кг массы тела) на уровень холестерина ЛПНП и ЛПВП и индекс атерогенности в сыворотке крови крыс при экспериментальной острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом ($X \pm m, n = 9$)				
Экспериментальная группа	Холестерин ЛПНП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПВП /холестерин ЛПНП	Индекс атерогенности
Крахмальная слизь	0,25 ± 0,01	0,95 ± 0,07	3,79 ± 0,25	1,19 ± 0,17
Этанол + крахмальная слизь	0,36 ± 0,02*	0,90 ± 0,06	2,56 ± 0,22*	1,22 ± 0,17
Гроссгемин + этанол	0,29 ± 0,01*	1,05 ± 0,04	3,66 ± 0,24*	0,67 ± 0,08*
Гроссмизин + этанол	0,28 ± 0,01*	1,01 ± 0,06	3,55 ± 0,15*	0,68 ± 0,12*
Никотиновая кислота + этанол	0,30 ± 0,01*	0,94 ± 0,07	3,13 ± 0,23*	0,81 ± 0,21*

уровень ТАГ в 1,9 раза, СЖК – в 3,2 раза, холестерина ЛПНП – на 44% по сравнению с показателями интактных животных. Это свидетельствует о развитии острой гиперлипидемии. Повышение уровня холестерина ЛПНП обусловлено интенсивной секрецией печенью их предшественников – липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Содержание в сыворотке общего холестерина, холестерина ЛПВП и индекс атерогенности не изменялись (табл. 1, 2).

Курсовое введение сесквитерпеновых лактонов гроссгемина и гроссмизина на фоне острой гиперлипидемии сопровождалось снижением в сыворотке крови уровня ТАГ соответственно на 19,8 и 34,1%. Никотиновая кислота уменьшала содержание ТАГ на 42,4% (табл. 1).

Уменьшение уровня СЖК в сыворотке крови лежит в основе гиполипидемического эффекта никотиновой кислоты и обусловлено торможением липолиза в жировой ткани, синтеза ТАГ и ЛПОНП в печени [14, 15]. Гроссгемин и никотиновая кислота снижали повышенный уровень СЖК в сыворотке крови крыс, вызванный этанолом, на 60,7–67,9%. Гроссмизин не изменял содержания СЖК.

Гроссмизин и никотиновая кислота снижали на 17,2 и 14,6% соответственно уровень общего холестерина в сыворотке крови животных. Гроссгемин не

влият на содержание общего холестерина при острой гиперлипидемии.

При острой гиперлипидемии гроссгемин и гроссмизин снижали уровень холестерина ЛПНП на 17,6 и 20% соответственно, никотиновая кислота – на 15,7%. Оба сесквитерпеновых лактона и никотиновая кислота не изменяли содержание холестерина ЛПВП (табл. 2).

При курсовом введении гроссгемина, гроссмизина и никотиновой кислоты отношение содержания холестерина ЛПВП к количеству холестерина ЛПНП достоверно увеличивалось на 42,8; 38,6 и 22,1% соответственно, индекс атерогенности уменьшался на 66,8; 49,3 и 33,5%, чем при острой гиперлипидемии у животных, не получавших лактоны и никотиновую кислоту. У крыс холестерин содержится преимущественно в ЛПВП.

Заключение

Сесквитерпеновые лактоны гроссгемин и гроссмизин обладают гиполипидемическим действием при острой экспериментальной гиперлипидемии, вызванной введением этанола. Лактоны нормализуют многие показатели липидного обмена, что может быть обусловлено разными биохимическими мишенями для этих молекул. Лактоны, как и никотиновая кислота, при модели острой гиперлипидемии снижают в сыво-

ротке крови содержание триацилглицеридов, общего холестерина и холестерина ЛПНП. Гроссгемин и никотиновая кислота также уменьшают уровень свободных жирных кислот.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации, № НШ-4184.2014.7.

Литература

1. Hansson G.K., Robertson A.-K.L., Söderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2006. Vol. 1, № 2. P. 297–329.
2. *Atherosclerosis – Diet-induce atherosclerosis/hypercholesterolemia in rodent models* / ed. M.A. Pellizzon. URL: <http://www.researchdiets.com/product-literature>
3. VanderLaan P.A., Reardon C.A. The unusual suspects: an overview of the minor leucocyte populations in atherosclerosis // *J. Lipid Res.* 2005. Vol. 46, № 7. P. 829–838.
4. Буеврова Е.Л., Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // *Рос. мед. вести.* 2008. Т. 13, № 1. С. 17–23.
5. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* 2001. V. 285, № 12. P. 2486–2497.
6. Василенко Ю.К., Лисевичкая Л.И., Фролова Л.М., Парфентьева Е.П., Скульте И.В., Василенко А.Ю., Кожарский В.В., Восканян В.Л. Гиполипидемические свойства тритерпеноидов // *Хим.-фарм. журн.* 1982. Т. 45, № 5. С. 66–70.
7. Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N. et al. Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. V. 13, № 2. P. 223–228.
8. Eliza J., Daisy P., Ignacimuthu S., Duraipandiyan V. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats // *Chem. Biol. Interact.* 2009. V. 182, № 1. P. 67–72.
9. Kim S.H., Park K.S. Effects of Panax ginseng extract on lipid metabolism in humans // *Pharmacol. Res.* 2003. V. 48, № 5. P. 511–513.
10. Hennekens C.H. Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease // *Clin. Cardiol.* 2001. V. 24, № 7. P. 2–5.
11. Казарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Курпьянов А.Н. Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата: Наука, 1987. 240 с.
12. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1* / под ред. А.И. Миронова. М.: Гриф и К, 2013. 944 с.
13. Sapronov N.S., Khnychenko L.K., Okunevich I.V., Gavrovskaya L.K. Potential antiatherosclerotic drugs: novel N-substituted taurinamide derivatives // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2006. V. 583. P. 515–521.
14. Bodor E.T., Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future // *Br. J. Pharmacol.* 2008. Vol. 153, № 1. P. 68–75.
15. Ren N., Kaplan R., Hernandez M. et al. Phenolic acids suppress adipocyte lipolysis via activation of the nicotinic acid receptor GRP109A (HM74a/PUMA-G) // *J. Lipid Res.* 2011. V. 50, № 5. P. 908–914.

Поступила в редакцию 10.01.2014 г.

Утверждена к печати 24.01.2014 г.

Ратькин Александр Валентинович (✉) – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

Кайдаш Ольга Александровна – аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Иванов Владимир Владимирович – канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии СибГМУ (г. Томск).

Венгеровский Александр Исаакович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии СибГМУ (г. Томск).

Адекенов Сергазы Мынжасарович – д-р хим. наук, академик НАН РК, председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» (г. Караганда, Республика Казахстан).

Чучалин Владимир Сергеевич – д-р фарм. наук, зав. кафедрой фармацевтической технологии СибГМУ (г. Томск).

✉ **Ратькин Александр Валентинович**, тел.: 8-903-915-3991, 8 (3822) 42-09-50; e-mail: midodiclo@gmail.com

EFFECTS OF GROSSHEMIN AND GROSSMISIN ON THE ACUTE HYPERLIPIDEMIA MODEL INDUCED BY ETHANOL

Ratkin A.V.¹, Kaidash O.A.¹, Ivanov V.V.¹, Vengerovsky A.I.¹, Adekenov S.M.², Chuchalin V.S.¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² International Scientific-Industrial Holding "Phytochemistry", Karaganda, Kazakhstan

ABSTRACT

Objective: study sesquiterpene lactones grosshemin and grossmisin lipid-lowering properties on the model of acute hyperlipidemia induced by ethanol in rats.

Materials and methods. Rats during 7 days injected into the stomach grosshemin and grossmisin in a dose 10 mg/kg or reference drug nicotinic acid in a dose 25 mg/kg. Hyperlipidemia caused by single introduction of ethanol into the stomach in a dose 5 g/kg. In blood serum of tail vein measured the triacylglycerols, total cholesterol, high density and low density lipoproteins cholesterol, also the level of free fatty acids. Calculated the ratio of high density lipoproteins cholesterol to the amount of low density lipoproteins cholesterol and the index of atherogenicity.

Results. A single dose of ethanol increased serum level of triacylglycerols in 1.9 times, free fatty acids – in 3.2 times, low density lipoproteins – on 44% in comparison with the intact animals indices. It shows the development of acute hyperlipidemia. Serum total cholesterol, high density lipoproteins cholesterol and the index of atherogenicity were not changed. Course sesquiterpene lactones grosshemin and grossmisin introduction against the background of acute hyperlipidemia was accompanied by a decrease in the serum of triacylglycerols levels respectively by 19.8% and 34.1%. Nicotinic acid lowered the content of triacylglycerols by 42.4%. Grosshemin and nicotinic acid reduced the increased level of free fatty acids in the blood serum by 60.7–67.9%. Grossmisin and nicotinic acid decreased by 14.6–17.2% of total cholesterol in the blood serum. In acute hyperlipidemia grosshemin and grossmisin reduced low density lipoproteins cholesterol by 17.6% and 20%, respectively, nicotinic acid – by 15.7%. Both of sesquiterpene lactone and nicotinic acid did not modify the content of high density lipoproteins cholesterol. When introduction grosshemin, grossmisin and nicotinic acid ratio of high density lipoproteins cholesterol to the amount of low density lipoproteins cholesterol significantly increased by 42.8%, 38.6% and 22.1% respectively.

Conclusion. Sesquiterpene lactones grosshemin and grossmisin possess hypolipidemic effect in acute experimental hyperlipidemia caused by the ethanol introduction. Lactones normalize many indices of lipid metabolism, which can be caused by different biochemical targets of these molecules. Lactones, as nicotinic acid, in the model of acute hyperlipidemia decrease in blood serum triacylglycerols, total cholesterol, and low density lipoproteins cholesterol content. Grosshemin and nicotinic acid also reduce the free fatty acids level.

KEY WORDS: experimental hyperlipidemia, ethanol, grosshemin and grossmisin, nicotinic acid, lipolysis.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 67–72

References

- Hansson G.K., Robertson A.-K.L., Söderberg-Naucler C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2006, vol. 1, no. 2, pp. 297–329.
- Atherosclerosis – Diet-induce atherosclerosis/hypercholesterolemia in rodent models*. Ed. M.A. Pellizzon. URL: <http://www.researchdiets.com/product-literature>
- VanderLaan P.A., Reardon C.A. The unusual suspects: an overview of the minor leucocyte populations in atherosclerosis. *J. Lipid Res.*, 2005, vol. 46, no. 7, pp. 829–838.
- Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. *Russian Medical News*, 2008, vol. 13, no. 1, pp. 17–23 (in Russian).
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, vol. 285, no. 12, pp. 2486–2497.
- Vasilenko Yu.K., Lisevitskaya L.I., Frolova L.M., Parfentjeva Ye.P., Skulte I.V., Vasilenko A.Yu., Kozharsky V.V., Voskanyan V.L. *Chem.-Farm. Journal*, 1982, vol. 45, no. 5, pp. 66–70 (in Russian).
- Shimoda H., Ninomiya K., Nishida N. et al. Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.):

- structure requirement and mode of action. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, vol. 13, no. 2, pp. 223–228.
8. Eliza J., Daisy P., Ignacimuthu S., Duraipandiyan V. Antidiabetic and antilipidemic effect of eremanthin from *Costus speciosus* (Koen.) Sm., in STZ-induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.*, 2009, vol. 182, no. 1, pp. 67–72.
9. Kim S.H., Park K.S. Effects of Panax ginseng extract on lipid metabolism in humans. *Pharmacol. Res.*, 2003, vol. 48, no. 5, pp. 511–513.
10. Hennekens C.H. Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease. *Clin. Cardiol.*, 2001, vol. 24, no. 7, pp. 2–5.
11. Kagarlitsky A.D., Adekenov S.M., Kupriyanov A.N. *Sesquiterpene lactones plants of Central Kazakhstan*. Alma-Ata. Science Publ., 1987. 240 p. (in Russian).
12. *Guidelines for pre-clinical trials of drugs*. Part 1. Ed. A.I. Mironov. Moscow, Grif and Co. Publ., 2013. 944 p. (in Russian).
13. Sapronov N.S., Khnychenko L.K., Okunevich I.V., Gavrovskaya L.K. Potential antiatherosclerotic drugs: novel N-substituted taurinamide derivatives. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2006, vol. 583, pp. 515–521.
14. Bodor E.T., Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br. J. Pharmacol.*, 2008, vol. 153, no. 1, pp. 68–75.
15. Ren N., Kaplan R., Hernandez M. et al. Phenolic acids suppress adipocyte lipolysis via activation of the nicotinic acid receptor GRP109A (HM74a/PUMA-G). *J. Lipid Res.*, 2011, vol. 50, no. 5, pp. 908–914.

Ratkin Alexander V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Kaidash Olga A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ivanov Vladimir V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Vengerovsky Alexander I. Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Adekenov Sergazy M. International Scientific-Industrial Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan.

Chuchalin Vladimir S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Ratkin Alexander V.**, Ph.: +7-903-915-3991, +7 (3822) 42-09-50; e-mail: midodiclo@gmail.com