

УДК 616.36-006-092.4:615.277.3:615.015.42

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ АРГЛАБИНА В КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЕ ГЕПАТОМЫ

Ратькин А.В.¹, Пфаргер Ю.А.¹, Иванов В.В.¹, Адекенов С.М.², Кайдаш О.А.¹, Чучалин В.С.¹, Новицкий В.В.¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия

² АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“», г. Караганда, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить *in vitro* фармакологические эффекты сесквитерпенового γ -лактона арглабина в качестве потенциального гипополипидемического средства.

Материал и методы. Изучали влияние сесквитерпенового γ -лактона арглабина и гемфиброзила (препарат сравнения) на содержание липидов в клеточной культуре гепатомы крыс (hepatoma tissue culture – НТС) флуоресцентным методом с витальным красителем Nile Red при инкубации клеток с жировой эмульсией липофундином. Жизнеспособность клеток оценивали с помощью МТТ-теста и окрашиванием трипановым синим.

Результаты. Культивирование клеточной культуры гепатомы крыс (НТС) с арглабином и гемфиброзилом в концентрациях от 10 до 50 мкмоль и от 0,25 до 0,5 ммоль соответственно не оказывало цитотоксического действия. Жизнеспособность клеток НТС не изменялась по сравнению с соответствующим показателем контрольной культуры.

Экспериментальную гиперлипидемию в культуре гепатомы индуцировали добавлением в инкубационную среду жировой эмульсии липофундина в конечной концентрации 0,05%. Интенсивность флуоресценции Nile Red в клетках возрастала в 4 раза ($p < 0,05$), что свидетельствует о существенном накоплении липидов в цитозоле клеток. В этих условиях арглабин в концентрациях 75 и 100 мкмоль и гемфиброзил в диапазоне концентраций 0,25–1,0 ммоль снижали содержание липидов в клетках.

Заключение. На модели гиперлипидемии, индуцированной липофундином, добавление сесквитерпенового γ -лактона арглабина в инкубационную среду препятствует накоплению липидов в клетках НТС, о чем свидетельствует уменьшение флуоресценции Nile Red. Однако гипополипидемическое действие арглабина ассоциировано с цитотоксическим эффектом, характерным для противоопухолевых препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сесквитерпеновый γ -лактон арглабин, гемфиброзил, гепатома крыс (НТС), гипополипидемическое действие.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (2015), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности населения и глобальной социально-значимой проблемой во всем мире. ССЗ представляют собой группу болезней сердца и кровеносных сосудов, которые часто связаны с наличием атерогенной дислипидемии [2, 13]. Атеро-

генная дислипидемия – это «липидная триада», которая представляет собой сочетание гипертриацилглицеридемии, низкого уровня холестерина в липопротеинах высокой плотности (ЛПВП) и повышенного содержания атерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [2]. Для снижения риска развития ССЗ среди прочих факторов необходима лекарственная терапия, направленная на уменьшение уровня липидов в крови.

Несмотря на большое разнообразие синтетических гипополипидемических препаратов на фармацевтическом рынке, проблема терапии до настоящего времени полностью не решена [13]. Перспективным источником

✉ Ратькин Александр Валентинович, тел. 8-903-915-3991, 8 (3822) 90-11-01 (доб. 1800); e-mail: midodiclo@gmail.com

лекарственных средств этой группы являются вещества растительного происхождения, характеризующиеся фармакотерапевтическим потенциалом, низким уровнем побочных эффектов и хорошей переносимостью [11]. Среди веществ, продуцируемых растениями, активно изучаются сесквитерпеновые лактоны, для которых показана противоопухолевая, антиинвазивная, противовоспалительная, антималярийная, противовирусная, противобактериальная, противогрибковая активность [8, 17, 18]. Сесквитерпеновые γ -лактоны представляют собой класс химических соединений терпеноидной структуры [7, 8], которые подобно гиполипидемическим препаратам группы статинов содержат лактонное кольцо в своей структуре [8].

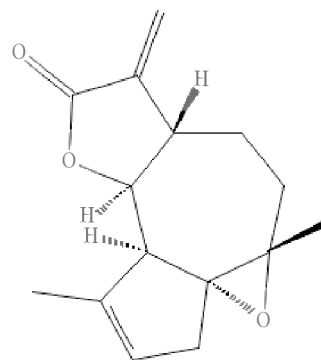
Арглабин – сесквитерпеновый γ -лактон, обладающий цитотоксической, противоопухолевой, радиосенсибилизирующей и иммуномодулирующей активностью [3, 6], зарегистрирован в ряде стран как лекарственный противоопухолевый препарат, например в Республике Казахстан (регистрационное удостоверение РК-АС-5 № 003950 от 12.1999 г.)

Печень играет важную роль в обмене липидов. Гепатоциты не только активно участвуют в развитии гиперлипидемии, но и выступают в роли мишени нарушений липидного обмена [2], однако культуру гепатоцитов невозможно поддерживать много поколений. В настоящее время для скрининговых исследований широко используются культуры клеток, поскольку они самовоспроизводятся, требуют меньших материальных затрат, и работа с ними не обременена этическими ограничениями [4]. Культура гепатомы крыс по биохимическим свойствам аналогична гепатоцитам, удобна для культивирования и генетически однородна. В связи с этим в качестве биологической модели для изучения гиполипидемического действия сесквитерпенового γ -лактона арглабина использовали клетки гепатомы крыс НТС.

Цель исследования – оценить *in vitro* фармакологические эффекты сесквитерпенового γ -лактона арглабина в качестве потенциального гиполипидемического средства.

Материал и методы

В исследовании использовали арглабин (1) – сесквитерпеновый лактон гваянового типа выделенный в АО «Международный научно-производственный холдинг „Фитохимия“» из *Artemisia glabella* Kar. et Kir. (полынь гладкая). Субстанция зарегистрирована на территории Республики Казахстан, исследуемый образец соответствует требованиям АНД РК 42-1434-10, количественное содержание – 99,0%. В качестве препарата сравнения использовали гемфиброзил (Sigma-Aldrich, США).



(1)

Известно, что основным механизмом гиполипидемического действия фибратов, в том числе гемфиброзила, является снижение синтеза триацилглицеридов (ТАГ) и увеличение их гидролиза [12, 16]. Гемфиброзил, являясь агонистом рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR), действует на ядерные рецепторы, увеличивая экспрессию генов, которые регулируют синтез ключевых ферментов липидного обмена и белков метаболизма липопротеинов [12]. Арглабин и гемфиброзил растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) («ПанЭко», Россия).

Культивирование клеточной линии НТС. В эксперименте использовали перевиваемую клеточную культуру гепатомы крыс НТС, полученную из Института цитологии РАН (г. Санкт-Петербург). Клеточную культуру НТС культивировали в культуральных флаконах (SPL Life Science, Корея) до 70–80% конфлюэнтного монослоя (в течение 2 сут) в среде DMEM с L-глутамином («Биолот», Россия) и добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (РАА Laboratories, Австрия), 50 мкг/мл гентамицина («ПанЭко», Россия) (полная среда DMEM) при температуре 37 °С в CO₂-инкубаторе MCO-5AC (Sanyo, Япония) в атмосфере 95% воздуха и 5% CO₂. Через 48 ч в инкубационную среду добавляли арглабин и гемфиброзил в различных концентрациях (в контрольную пробу добавляли соответствующее количество ДМСО) и клетки культивировали 48 ч.

Моделирование экспериментальной гиперлипидемии на клеточной культуре НТС. После достижения клетками 70–80% конфлюэнтного монослоя (через 48 ч) для моделирования гиперлипидемии клетки инкубировали в присутствии жировой эмульсии – липофундине МСТ/АСТ в конечной концентрации 0,05% («Б. Браун Медикал», Россия), как описали Е. Пап и соавт. [10]. Липофундин добавляли перед внесением препаратов, в контрольную пробу вносили соответствующее количество ДМСО. Способность липофундина индуцировать гиперлипидемию показана не только на культуре первичных гепатоцитов *in vitro* [9], но и на экспериментах *in vivo* [14].

Оценка жизнеспособности клеток. Жизнеспособность клеточной линии НТС оценивали через 48 ч после внесения препаратов в культуральную среду двумя методами [5, 9, 15]: с использованием МТТ-теста, где в качестве реагента применяли соли тетразолия – 3-[4,5-диметилтиазолил-2-ил]-2,5-дифенилтетразолиум бромида (МТТ реагент) («ПанЭко», Россия), и с 0,1%-м трипановым синим. После инкубации с препаратами клетки снимали с планшета раствором трипсина-ЭДТА 0,5%-м с солями Хенкса («ПанЭко», Россия) и отмывали 1 раз в 1хPBS (рН 7,4) (Ambion, США). Количество восстановленного продукта – формазана измеряли на спектрофотометре СФ-2000 («ОКБ-Спектр», Россия) при длине волны 570 нм. Жизнеспособность в контрольной культуре клеток принимали за 100%. Количество клеток, окрашенных трипановым синим, подсчитывали в камере Горяева под световым микроскопом МИКМЕД-1 (Россия) с увеличением (7 ок. × 9 об.). Определяли процент неокрашенных (живых) клеток среди 100% посчитанных. Каждый опыт повторяли 6–7 раз.

Оценка содержания липидов в клетках. Содержание липидов в клеточной культуре НТС определяли флуоресцентным методом с витальным липофильным красителем Nile Red, который окрашивает капли липидов в цитозоле согласно протоколу [15]. Для этого клетки снимали с пластика раствором трипсин-ЭДТА через 48 ч после внесения препаратов в культуральную среду и отмывали 1 раз в 1хPBS (рН 7,4). Надосадочную жидкость аккуратно аспирировали, клетки инкубировали 30 мин с Nile Red (Sigma-Aldrich, США) в конечной концентрации 3 мкмоль. Затем клетки отмывали в 1хPBS (рН 7,4) и детектировали флуоресценцию Nile Red на микропланшетном ридере Infinite 200PRO (Tecan, Швейцария) при длине волны возбуждения 580 нм и эмиссии 630 нм. Каждый опыт повторяли 6 раз [5, 10, 15].

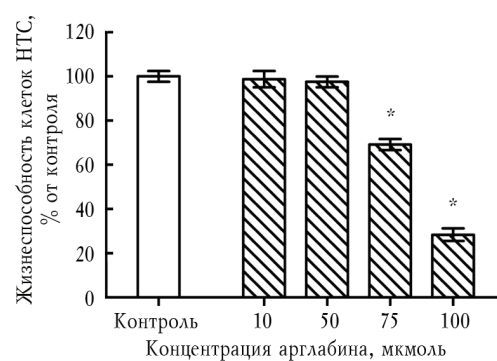
Статистическую обработку результатов измерений проводили с использованием программ Microsoft Excel (2007), GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, США) и SPSS Statistics 17.0 (IBM, США). Результаты представлены в виде выборочного среднего значения M и ошибки среднего m . Равенство выборочных средних проверяли с применением непараметрического U -критерия Манна–Уитни для малых групп. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

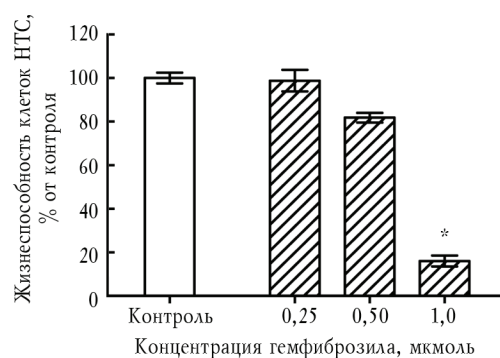
До исследования *in vitro* фармакологической активности арглабина предварительно проводили оценку жизнеспособности клеток при их инкубации в среде с различными концентрациями исследуемого сесквитер-

пенового лактона и препарата сравнения, поскольку многие сесквитерпеновые лактоны в зависимости от структуры обладают цитотоксическим действием [8, 18], а гипополидемическое действие нужно исследовать при концентрациях ниже токсических.

Установлено, что жизнеспособность клеток НТС при культивировании с арглабином в концентрации от 10 до 50 мкмоль и гемфиброзилом в концентрации 0,25 ммоль не изменялась по сравнению с контрольной культурой ($p > 0,05$), и составляла при использовании метода окраски трипановым синим не менее ($98,3 \pm 1,3$) %, а МТТ-теста – не менее ($97,5 \pm 2,5$) % (рис. 1). При повышении концентрации арглабина в культуральной среде до 100 мкмоль жизнеспособность клеток резко снижалась по сравнению с контролем и составляла ($28,4 \pm 2,9$) % ($p < 0,05$) (рис. 1, а). Препарат сравнения гемфиброзил оказывал цитотоксическое действие в концентрации 1 ммоль, при этом концентрация живых клеток составляла лишь ($16,0 \pm 2,5$) % ($p < 0,05$) (рис. 1, б).



а



б

Рис. 1. Влияние арглабина (а) и гемфиброзила (б) на жизнеспособность клеток с применением МТТ-теста в клеточной культуре гепатомы крыс (НТС), $M \pm m$ ($n = 6$). Жизнеспособность клеток в контроле принимали за 100%; * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с контролем

Культивирование клеток гепатомы крыс с липофином в конечной концентрации 0,05% в течение 48 ч приводило к увеличению содержания липидов в клетках

в 4,4 раза и составляла (48534 ± 1924) ед. флуоресценции, а в контроле — (10928 ± 967) ед. флуоресценции (рис. 2). Полученные данные согласуются с исследованиями Е. Пап и соавт., которые показали, что культивирование первичных крысиных гепатоцитов с липофундином приводит к накоплению триацилглицеролов и свободных жирных кислот в клетках [10].

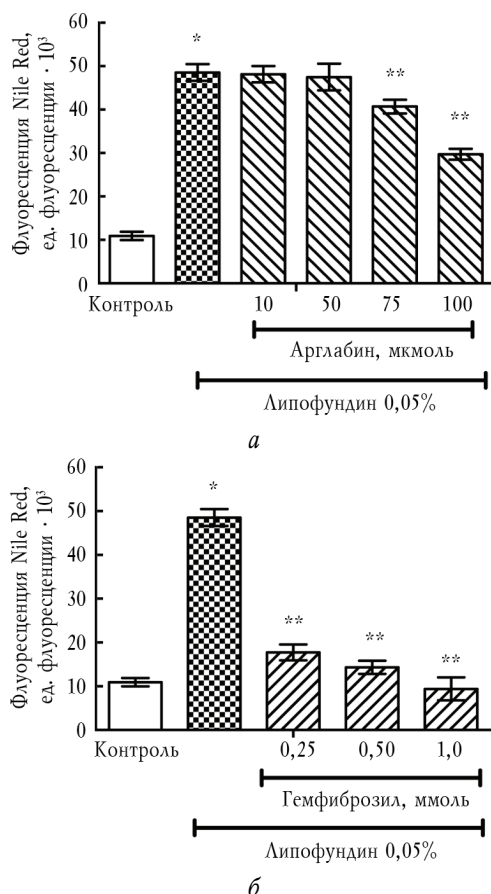


Рис. 2. Влияние арглабина (а) и гемфиброзила (б) на флуоресценцию Nile Red в клеточной культуре гепатомы крыс (НТС) при культивировании с 0,05% липофундином, $M \pm m$ ($n = 6$): * — $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с флуоресценцией контроля; ** — $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с флуоресценцией липофундина

Липофундин при введении экспериментальным животным вызывал повышение в крови уровня ТАГ, общего холестерина и холестерина в ЛПНП. Это обусловлено тем, что высокий уровень экзогенных ТАГ индуцирует синтез АпоВ-100 и холестерина в печени, который в свою очередь способствует образованию и секреции ЛПОНП [14].

На экспериментальной модели гиперлипидемии арглабин в концентрациях 75 и 100 мкмоль проявлял гиполипидемическое действие, при этом интенсивность флуоресценции Nile Red составляла $(83,8 \pm 3,3)$ % ($p < 0,05$) и $(61,5 \pm 3,4)$ % (рис. 2, а). Однако при этой

концентрации арглабин уже оказывал цитотоксическое действие, и жизнеспособность клеток НТС клеток резко снижалась по сравнению с контролем и соответствовала $(69,1 \pm 2,5)$ % ($p < 0,05$) (рис. 1, а). Гемфиброзил уменьшал содержание липидов в клетках НТС на экспериментальной модели гиперлипидемии до $(36,5 \pm 3,7)$ % уже при концентрации 0,25 ммоль ($p < 0,05$) (рис. 2, б).

Заключение

С учетом полученных результатов для дальнейших углубленных исследований гиполипидемического действия на модели гиперлипидемии, вызванной липофундином *in vitro*, арглабин можно использовать в концентрациях от 10 до 50 мкмоль, а гемфиброзил — от 0,25 до 0,5 ммоль соответственно. Исследование арглабина в концентрации более 75 мкмоль в качестве гиполипидемического средства на модели гиперлипидемии сопряжено с токсическими свойствами в отношении культуры клеток. Токсические свойства арглабина, вероятнее всего, обусловлены его цитостатической активностью, так как арглабин является противоопухолевым препаратом.

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

Литература

- Амосова Е.Н. Гиполипидемическая терапия при ишемической болезни сердца // Укр. кардиол. журн. 2002. Т. 6. С. 13–18.
- Бувеев Е.А., Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // Рос. мед. вести. 2008. Т. 13, № 1. С. 17–23.
- Вайнсон А.А., Мецферикова В.В., Касаткина Н.Н. Изучение радиомодифицирующего действия препарата арглабин при локальном облучении перевивных опухолей и нормальной ткани (кожи) мышей // Рос. биотерапевт. журн. 2005. Т. 4, № 2. С. 32–34.
- Макаров М.С. Флюоресценция в исследовании клеток: пути и возможности // Молекулярная медицина. 2013. № 4. С. 10–14.
- Ратькин А.В., Арыстан А.И., Яковлева Ю.А., Иванов В.В., Рязанцева Н.В., Чучалин В.С., Адекенев С.М. Влияние сесквитерпенового γ -лактона леукомизина на уровень триацилглицеролов в клетках крысиной гепатомы при экспериментальной модели гиперлипидемии // Сиб. мед. обозрение. 2014. Т. 1. С. 44–48.
- Рахимов К.Д. Фармакологическое и доклиническое изучение нового противоопухолевого препарата арглабин // Рос. биотерапевт. журн. 2005. Т. 4, № 2. С. 15–17.
- Роднова Е.А., Иванов В.В., Ледюкова С.И., Чучалин В.С., Ратькин А.В., Рахимова Б.Б., Хабаров И.А., Адекенев С.М. Гиполипидемическое действие леукомизина на модели острой гиперлипидемии, индуцированной этанолом // Бюл. сиб. медицины. 2013. Т. 12, № 1. С. 43–48.
- Chaturvedi D. Sesquiterpene lactones: structural diversity and their biological activities // Research signpost. 2011. P. 313–334.

9. *Giri Sb., Nieber K. et al.* Telomerase activity and hepatic functions of rat embryonic liver progenitor cell in nanoscaffold-coated model bioreactor // *Mol. Cell. Biochem.* 2010. V. 336. P. 137–149.
10. *Ilan E., Tirosh O., Madar Z.* Triacylglycerol-mediated oxidative stress inhibits nitric oxide production in rat isolated hepatocytes // *J. Nutr.* 2005. V. 135, № 9. P. 2090–2095.
11. *Kumar D., Parcha V., Maithani A., Dhulia I.* Effect and evaluation of antihyperlipidemic activity guided isolated fraction from total methanol extract of *Salvadoraoleoides* (Decne.) in Triton WR-1339 Induced hyperlipidemic rats // *Pharmacogn. Mag.* 2012. V. 8, № 32. P. 314–318.
12. *Ozansoy G., Akin F.B.* Effects of gemfibrozil treatment on vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta // *J. Pharm. Pharmacol.* 2004. V. 56. P. 241–246.
13. *Ramsey S., Gold E.S., Aderem A.* A systems biology approach to understanding atherosclerosis // *EMBO Mol. Med.* 2010. V. 2. P. 79–89.
14. *Roche L.D., Medina E.A., Perez A.F. et al.* Lipofundin-induced hyperlipidemia promotes oxidative stress and atherosclerotic lesions in New Zealand white rabbits // *Int. J. Vasc. Med.* 2012. V. 2012. P. 1–7.
15. *Shen Cb., Meng Q., Schmelzer E., Bader A.* Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009. V. 238. P. 178–187.
16. *Umeda Y., Kako Yu., Mizutani K. et al.* Inhibitory action of gemfibrozil on cholesterol absorption in rat intestine // *The Journal of Lipid Research.* 2001. V. 42. P. 1214–1219.
17. *Wyrebska A., Gach K., Szemraj J., Szewczyk K., Hrabec E., Koszuk J., Janecki T., Janecka A.* Comparison of anti-invasive activity of parthenolide and 3-isopropyl-2-methyl-4-methyleneisoxazolidin-5-one (MZ-6) – a new compound with α -methylene- γ -lactone motif – on two breast cancer cell lines // *Chem. Biol. Drug Des.* 2013. V. 79. P. 112–120.
18. *Wyrebska A., Szymanski J., Gach K., Piekielna J., Koszuk J., Janecki T., Janecka A.* Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines // *Mol. Biol. Rep.* 2013. V. 40. P. 1655–1663.

Поступила в редакцию 02.10.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

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

Пфаргер Юлия Андреевна – аспирант кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

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

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

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

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

Новицкий Вячеслав Викторович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Ратькин Александр Валентинович, тел. 8-903-915-3991, 8 (3822) 90-11-01 (доб. 1800); e-mail: midodiclo@gmail.com

HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF ARGLABIN IN HEPATOMA TISSUE CULTURE

Ratkin A.V.¹, Pfarger Yu.A.¹, Ivanov V.V.¹, Adekenov S.M.², Kaidash O.A.¹, Chuchalin V.S.¹, Novitsky V.V.¹

¹ *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*

² *International Scientific-Industrial Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan*

ABSTRACT

Objective. Investigation of hypolipidemic effect of sesquiterpene γ -lactone Arglabin in hepatoma tissue culture (HTC).

Materials and methods. In this study we've evaluated the effect of sesquiterpene γ -lactone Arglabin and gemfibrozil (reference drug) on the lipid content in the hepatoma tissue culture (HTC) which were incubated with a fat emulsion “Lipofundin” by fluorescent method with vital dye Nile Red. The cell viability was investigated using the MTT-test and staining by Trypan blue.

Results. Cultivation of cell cultures of rat's hepatoma cell line HTC with Arglabin and gemfibrozil in concentrations from 10 to 50 μ mol and from 0.25 to 0.5 mmol, respectively, had no cytotoxic effect. HTC cell viability did not change compared with the corresponding rate in the control culture.

Experimental hyperlipidemia in hepatoma culture was induced by the addition in the incubation medium of fat emulsion “Lipofundin” in a final concentration of 0.05 %. The fluorescence intensity of Nile Red in the cells was increased 4-fold ($p < 0.05$), which indicates a significant accumulation of lipids in the cytosol of

cells. In these steady-state Arglabin and gemfibrozil at concentrations 75–100 μM and 0.25–1.0 mM, respectively, reduced the content of lipid in cells.

Conclusion. In the model of hyperlipidemia induced by lipofundin, sesquiterpene γ -lactone Arglabin prevents the accumulation of lipids in the HTC cell line, as evidenced by a decrease in Nile Red fluorescence. However hypolipidemic effect of Arglabin is associated with cytotoxic effects, which is typical for anticancer drugs.

KEY WORDS: sesquiterpene γ -lactone Arglabin, gemfibrozil, hepatoma tissue culture (HTC), hypolipidemic effect.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 75–80

References

1. Amosova E.N. Gipolipidicheskaja terapija pri ishemičeskoj bolezni serdca [Lipid-lowering therapy in coronary heart disease]. *Ukrainskiy kardiologičeskij žurnal – Ukrainian Journal of Cardiology*, 2002, no. 6, pp. 13–18 (in Russian).
2. Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Aterogennaya dislipidemiya i pečen'. [Atherogenous dyslipidemia and liver]. *Rossiyskie meditsinskie vesti – Russian Medical News*, 2008, vol. 13, no. 1, pp. 17–23 (in Russian).
3. Vainson A.A., Meshherikova V.V., Kasatkina N.N. Izučenie radiomodificirujushhego dejstviya preparata arglabin pri lokal'nom obluchenii perevivnyh opuholej i normal'noj tkani (kozhi) myšej [The study of radio-modifying effects of the drug Arglabin with local irradiation of transplanted tumors and normal skin of mice]. *Rossiyskiy bioterapevtičeskij žurnal – Russian Bioterapeutic Journal*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 32–34.
4. Makarov M.S. Flyuoretsentsiya v issledovanii kletok: puti i vozmožnosti [Fluorescence in the study of cells: ways and means]. *Molekulyarnaya meditsina – Molecular Medicine*, 2013, no. 4, pp. 10–14 (in Russian).
5. Ratkin A.V., Arystan LI, Yakovleva Y.A., Ivanov V.V., Ryazantseva N., Chuchalin V.S., Adekenov S.M. Vlijanie seskviterpenovogo γ -laktona leukomizina na uroven' triacilglicerolov v kletkah krysinoj gepatome pri jeksperimental'noj modeli giperlipidemii [Influence of sesquiterpene γ -lactone leucomelaena on the level of triacylglycerols in the cells of rat hepatoma in experimental models hyperlipidemia]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie – Siberian Medical Review*, 2014, no. 1, pp. 44–48 (in Russian).
6. Rahimov K.D. Farmakologičeskoe i dokliničeskoe izučenie novogo protivopuholevogo preparata arglabin [Pharmacological and preclinical study of a new anticancer drug Arglabin]. *Rossiyskiy bioterapevtičeskij žurnal – Russian Bioterapeutic Journal*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 15–17 (in Russian).
7. Rodnova E.A. Ivanov V.V., Lizukova S.R., Chuchalin V.S., Ratkin A.V., Rakhimov B.B., Khabarov I.A., Adekenov S.M. Gipolipidicheskoe dejstvie leukomizina na modeli ostroj giperlipidemii, inducirovannoj jetanolom [Hypolipidemic effect leucomelaena on the model of acute hyperlipidemia induced by ethanol]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 1, pp. 43–48 (in Russian).
8. Chaturvedi D. Sesquiterpene lactones: structural diversity and their biological activities. *Research signpost*, 2011, pp. 313–334.
9. Giri Sh., Nieber K. et al. Telomerase activity and hepatic functions of rat embryonic liver progenitor cell in nanoscaffold-coated model bioreactor. *Mol. Cell. Biochem.*, 2010, vol. 336, pp. 137–149.
10. Ilan E., Tirosh O., Madar Z. Triacylglycerol-mediated oxidative stress inhibits nitric oxide production in rat isolated hepatocytes. *J. Nutr.*, 2005, vol. 135, no. 9, pp. 2090–2095.
11. Kumar D., Parcha V., Maithani A., Dhulia I. Effect and evaluation of antihyperlipidemic activity guided isolated fraction from total methanol extract of *Salvadoraoleoides* (Decne.) in Triton WR-1339 Induced hyperlipidemic rats. *Pharmacogn. Mag.*, 2012, vol. 8, no. 32, pp. 314–318.
12. Ozansoy G., Akin F.B. Effects of gemfibrozil treatment on vascular reactivity of streptozotocin-diabetic rat aorta. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2004, vol. 56, pp. 241–246.
13. Ramsey S., Gold E.S., Aderem A. A systems biology approach to understanding atherosclerosis. *EMBO Mol. Med.*, 2010, vol. 2, pp. 79–89.
14. Roche L.D., Medina E.A., Perez A.F. et al. Lipofundin-induced hyperlipidemia promotes oxidative stress and atherosclerotic lesions in New Zealand white rabbits. *Int. J. Vasc. Med.*, 2012, vol. 2012, pp. 1–7.
15. Shen Ch., Meng Q., Schmelzer E., Bader A. Gel entrapment culture of rat hepatocytes for investigation of tetracycline-induced toxicity. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2009. V. 238. P. 178–187.
16. Umeda Y., Kako Yu., Mizutani K. et al. Inhibitory action of gemfibrozil on cholesterol absorption in rat intestine. *The Journal of Lipid Research*, 2001, vol. 42, pp. 1214–1219.
17. Wyrebska A., Gach K., Szemraj J., Szewczyk K., Hrabec E., Koszuk J., Janecki T., Janecka A. Comparison of anti-invasive activity of parthenolide and 3-isopropyl-2-methyl-4-methyleneisoxazolidin-5-one (MZ-6) – a new compound with α -methylene- γ -lactone motif – on two breast cancer cell lines. *Chem. Biol. Drug Des.*, 2013, vol. 79, pp. 112–120.
18. Wyrebska A., Szymanski J., Gach K., Piekielna J., Koszuk J., Janecki T., Janecka A. Apoptosis-mediated cytotoxic effects of parthenolide and the new synthetic analog MZ-6 on two breast cancer cell lines. *Mol. Biol. Rep.*, 2013, vol. 40, pp. 1655–1663.

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

Pfarger Yuliya A., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

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

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

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

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

Novitsky Vyacheslav V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Ratkin Aleksandr V., Ph. +7-903-915-3991, 8 (3822) 90-11-01 (1800); e-mail: midodiclo@gmail.com