

автоспектра ЧСС. Более детальный расчет на Косинор- анализе позволил расшифровать значения, хроноструктурных параметров ритмов. Так, суточный ритм сердечно-сосудистой у людей в норме не имеет 24- часовой период, суточный ритм представлен ультрадианными ритмами как в норме, так и при патологии. Значение мезора в норме равно 72, а при патологии 71, показателей амплитуды в норме равно 111 (44÷179). Величины акрофаз в норме приходится, на 07 час 10 мин, а при патологии – на 06 час 10 мин.

Таким образом нами впервые расшифрованы хроноструктурные параметры суточных ритмов ЧСС человека в норме и при заболевании сахарным диабетом 2 го типа в осенний период года.

Анализ спектра временных рядов в суточной динамике ЧСС как у здоровых так и у больных людей показал наличие ультрадианных ритмов, с периодами 06, 08, 12, 18 часов. Установлены особенности суточной динамики сердечно – сосудистой системы организма человека в норме и при патологии в осенний сезон года. Использование стандартизированного критерия оценки динамики суточного ритма ЧСС будет способствовать расширению диагностических возможностей Холтеровского мониторинга, выявлению новых патологических звеньев сердечно-сосудистых заболеваний, оптимизации всей схемы лечебно-профилактических мероприятий у больных с кардиальной патологией и особенно при сопутствующем заболевании с сахарным диабетом 2 го типа.

#### Литература

1 Рябыкина Г. В., Соболев А. В. Мониторинг ЭКГ с анализом variability ритма сердца. – М.: Медпрактика, 2005.

2 Добровски А., Добровски Б., Пиотрович Р. Суточные мониторирование ЭКГ. – М: Медпрактика, – 2000. – С. 196.

3 Довголис С. А., Фомина И. Г., Улыбышева М.А. и соавт. Исследование суточной динамики различных проявлений нарушения ритма сердца у больных ИБС с мерцательной и хронической сердечной недостаточностью ФК II-III NYHA // Материалы Международного конгресса здоровье и образование в XXI веке. Концепции болезней цивилизации. - М.: - 2007. - С. 725- 727.

4 Карп В. П., Довголис С. А., Фомина И. Г., Улыбышева М. А. Исследование суточной динамики различных проявлений нарушения ритма сердца у больных с мерцательной аритмией и хронической сердечной недостаточностью // Материалы 4-ой научно- практической конференции "Новые технологии в рекреации здоровья населения". - Владикавказ, - 2007. – С.75-78.

5 Тулеуханов С. Т., Аблайханова Н. Т., Шарипова С. А., Сраилова Г. Т., Кулбаева М. С., Жатканбаева А. Р., Какимова А. Суточная динамика сердечно-сосудистой системы при сахарном диабете 2 типа // Вестник КазНУ. Серия экологическая. – 2012. – №3 (35). – С. 216-219.

6 Кузнецов А.А. Циклические составляющие variability ритма сердца по данным коротких регистраций ЭКГ в течение суток. Технологии живых систем. 2010. Т. 7. № 5. - С. 23-29.

УДК 615.036;576.314

Р.Е. Ниязова<sup>1</sup>, Т.С. Сейтеметбетов, П.О. Оразай<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Национальная нанотехнологическая лаборатория КазНУ им. аль-Фараби, г. Алматы, Казахстан

<sup>2</sup> АО «Медицинский университет Астана», г. Астана, Казахстан

[raiguln@mail.ru](mailto:raiguln@mail.ru)

#### Влияние артемизинина на фосфолипидный состав мембран мозга крыс

В работе исследуется динамика фосфолипидного состава мозга при превентивном введении артемизинина и воздействии тетрахлорметаном на этом фоне. Определены 8 фракций фосфолипидов. ССL<sub>4</sub>-индуцируемый оксидативный стресс вызывает изменение состава мембран мозга с уменьшением основных фосфолипидов. Для фосфолипидов были рассчитаны показатели энтропии и избыточности в норме и при патологии. Превентивное введение артемизинина оказывает нормализующее влияние на фосфолипидный состав мембран мозга.

**Ключевые слова:** артемизинин, нейротоксичность, фосфолипиды, мембраны, тетрахлорметан.

Р.Е. Ниязова, Т.С. Сейтеметбетов, П.О. Оразай.

#### Артемизининнің егеуқұйрықтардың ми мембраналарының фосфолипидтік құрамына әсері

Жұмыста артемизининнің превентивті енгізу және тетрахлорметанмен әсер ету кезінде мидың фосфолипидтік құрамының өзгеруі көрсетілген. Фосфолипидтердің 8 фракциясы анықталған. Тетрахлорметан туғыздыратын оксидативті стресс ми мембранасы құрамындағы негізгі фосфолипидтердің мөлшерін төмендетеді. Фосфолипидтер үшін энтропия мен артықшылық көрсеткіштері қалыпты және патологиялық

жағдайда есептеліп шығарылған. Артемизининнің превентивті енгізуі ми мембраналардың фосфолипидтік құрамын қалпына келтіреді.

**Түйін сөздер:** артемизинин, нейротоксикалық, фосфолипидтер, мембраналар, тетрахлорметан.

R.Ye. Niyazova, T.S. Seitembetov, P.O. Orazai.

### **Influence of artemisinin on phospholipid composition of rat brain membrane**

We study the dynamics of the phospholipid composition of the brain with the introduction of artemisinin and the impact of carbon tetrachloride against this background. 8 fractions of phospholipids were defined. The CCl<sub>4</sub>-induced oxidative stress causes a change in the composition of the membranes of the brain with a decrease of major phospholipids. For phospholipids we calculated entropy and redundancy in health and disease state. Preventive administration of artemisinin has a normalizing effect on the membranes of the brain.

**Keywords:** artemisinin, neurotoxicity, phospholipids, membranes, carbon tetrachloride.

Малярия продолжает оставаться одной из основных глобальных проблем общественного здравоохранения с 3,3 млрд. людей, подверженных риску в 106 эндемичных странах. Во всем мире более 1000 растений были использованы в качестве потенциальных противомалярийных препаратов [1,2]. Артемизинин является быстродействующим и высоко эффективным противомалярийным препаратом на протяжении нескольких лет [3-5]. Однако имеются существенные пробелы в понимании нейротоксичности артемизинина, механизма действия и конкретных условий использования вещества [6-8]. Многие исследования свидетельствуют в пользу нейротоксичности артемизинина [9]. Имеется также опыт комбинированного использования, варьирования концентраций, длительности и периодичности использования препаратов на основе артемизинина, не показывающих нейротоксичности [10]. Поэтому проведение исследований с целью понимания механизма действия артемизинина, подбора терапевтических доз, длительности проводимого лечения является актуальным.

### **Материалы и методы**

В работе использовался артемизинин, выделенный из эндемичного растения полыни *Artemisia annua L.* в МНПХ «Фитохимия», г.Караганда. Эксперименты проводились на белых беспородных крысах-самцах массой 130-180г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на группы: интактная группа; контрольная группа с CCl<sub>4</sub>-воздействием (оксидативный стресс); опытная группа с CCl<sub>4</sub>-воздействием, превентивно получавшие артемизинин в концентрации 100 мг/кг в течение 7 дней. Вскрытие крыс производили после легкого эфирного наркоза. Изолирование головного мозга и гомогенизацию производили в условиях низкой температуры в ограниченное время. После экстракции ФЛ хлороформ-метаноловой смесью методом Фолча проводили фракционирование в тонком слое силикагеля на пластинах в системе хлороформ:метанол:аммиак (65:35:5) [11,12]. Подсчет энтропии и избыточности проводили по методу, описанному в монографии Колба [13].

### **Результаты и их обсуждение**

Фосфолипиды (ФЛ) могут рассматриваться как динамические компоненты мембран, поддерживающие постоянство и стабильность мембранной организации путем тонко сбалансированных реакций распада и ресинтеза [14].

**Таблица 1** - Фосфолипидный состав (%) в контрольном опыте (К), при действии артемизинина и интоксикации CCl<sub>4</sub>.

Показатели	Мозговая ткань				
	К	CCl <sub>4</sub>	% от К	Артемизинин	% от К
α-ГФ	2.01± 0.4	5.92± 0.83	+195	3.83± 0.56	+91
ЛФХ	2.17± 0.33	7.02± 0.89	+224	5.72± 0.96	+163
ФС	2.67± 0.53	12.95± 1.01	+385	5.39± 0.88	+102
СФМ	23.94±1.1	15.59± 0.81	-35	19.81± 0.61	-17
ФХ	32.01±1.75	19.03± 0.94	-41	21.94± 0.7	-31
ФЭА	29.89±1.31	20.04± 0.92	-33	22.06± 1.02	-26
ПГФ	4.72± 0.63	11.37± 0.75	+141	10.21± 0.86	+116
ФК	1.65± 0.27	8.08± 0.8	+390	10.36± 1.05	+528
Σ НФЛ	88.01	61.7	-	69.5	-
Σ КФЛ	9.04	32.4	-	26	-
К <sub>НФЛ/КФЛ</sub>	9.7	1.9	-	2.7	-

Определены 8 фракций ФЛ. CCL<sub>4</sub>-индуцируемый оксидативный стресс вызывает изменение фосфолипидного состава мембран мозга (таблица 1). Показано увеличение содержания глицерофосфатов ( $\alpha$ -ГФ) лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), фосфатидилсеринов (ФС), полиглицерофосфатидов (ПГФ), фосфатидных кислот (ФК) с параллельным уменьшением содержания сфингомиелинов (СФМ), фосфатидилхолинов (ФХ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ). Обращает на себя внимание снижение ФХ на фоне повышения его лизофракции. Такие сдвиги ФЛ состава свидетельствуют об активации фосфолипазы A<sub>2</sub>, которая наблюдается при активации перекисного окисления. Повышение уровня ЛФХ может иметь патогенетическое значение. Увеличение количества ЛФХ связано с уменьшением количества ФХ, ФС, ФЭ, т.е. именно тех ФЛ, которые легко подвергаются окислению свободными радикалами при усилении процесса перекисного окисления липидов. Показано, что превентивное введение артемизинина в течение 6 дней способствовало торможению распада ФЛ, о чем можно судить по понижению концентрации  $\alpha$ -ГФ и ФК. Одновременно понижено содержание ЛФХ, что свидетельствует о восстановлении мембранных функций.

Особый интерес представляет понижение величины коэффициента (К) отношения суммы нейтральных фосфолипидов (НФЛ) к сумме кислых фосфолипидов (КФЛ) (К НФЛ/СКФЛ), обусловленное возрастанием "удельного веса" КФЛ в сумме всех ФЛ. Так, в работе при воздействии CCL<sub>4</sub> на мембраны мозга K<sub>НФЛ/КФЛ</sub> уменьшается в 5.1 раза. Превентивное введение артемизинина препятствует значительному понижению K<sub>НФЛ/КФЛ</sub>.

Для фосфолипидов были рассчитаны показатели энтропии и избыточности в норме и при патологии (таблица 2). Учет энтропии системы и изменение ее в динамике позволяют выяснить упорядоченность и направленность этих процессов. Установлено, что при воздействии CCL<sub>4</sub> энтропия повышается, что однозначно указывает на развитие патологических процессов. Вместе с тем, избыточность понижается, что согласуется с общим положением по динамике этого показателя при патологии. Превентивное введение артемизинина в обоих случаях препятствует резкому повышению энтропии и соответственно понижению избыточности.

**Таблица 2** - Значения информационной энтропии (H) и избыточности (R)

Показатели	Мозг		
	K	CCL <sub>4</sub>	Артемизинин
H	2.37	2.58	2.4
R	21	14.2	19.9

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что превентивное введение артемизинина в течение 6 дней в концентрации 100 мг/кг оказывает нормализующее влияние на фосфолипидный состав мембран мозга.

#### Литература:

- 1 White N.J., Purkittayakamee S., Hien T.T. et all. Malaria // Lancet. - 2013. - [Epub ahead of print].
- 2 Karunamoorthi K., Sabesan S., Jegajeevanram K., Vijayalakshmi J. Role of traditional antimalarial plants in the battle against the global malaria burden // Vector Borne Zoonotic Dis. - 2013. - 13(8):521-44.
- 3 D.L. Klayman. Qinghaosu (artemisinin) – an antimalarial drug from China // Science. - 1985. - 228. - P.1049-1055.
- 4 D.L. Klayman. *Artemisia-annua* – from weed to respectable antimalarial plant// ACS Symp. Ser. (USA). - 1993. - 534. - P.242-255.
- 5 Abdin M.Z., Israr M., Rehman R.U., Jaim S.K. Artemisinin, a novel antimalarial drug: biochemical and molecular approaches for enhanced production // Planta Med. - 2003. - 69. - P.289-299.
- 6 Genovese R.F., Newman D.B. Understanding artemisinin-induced brainstem neurotoxicity // Arch Toxicol. - 2008. - 82(6):379-85.
- 7 Toovey S. Are currently deployed artemisinins neurotoxic? // Toxicol Lett. - 2006. - 166(2):95-104.
- 8 Akinlolu A.A., Kassim L.S., Shokunbi M.T. Neurotoxic effects of administration of artemisinin combination therapy (artemether and quinine) and ascorbic acid on the cytoarchitecture of the cerebellum and trapezoid nuclei in adult rats// Afr. J Med Sci. - 2012. - 41:149-55.
- 9 Nontprasert A., Pukrittayakamee S., Dondorp A.M. Et all. Neuropathologic toxicity of artemisinin derivatives in a mouse model // Am J Trop Med Hyg. - 2002. - 67(4):423-9.
- 10 Kissinger E., Hien T.T., Hung N.T. Et all. Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients // Am J Trop Med Hyg. - 2000. - 63(1-2):48-55.
- 11 Кейтс М. Техника липидологии. – М.: Мир - 1975. – 305 с.
- 12 Грибанов Г.А., Сергеев С.А., Алексеенко А.С. Микротонкослойная хроматография фосфолипидов сыворотки крови и их количественное определение с помощью малахитового зеленого // Лабораторное дело. - 1976. - №12. - С.724-727.