

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 732 503⁽¹³⁾ C1

(51) МПК
C07D 241/40 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 241/40 (2020.05); *A61K 31/498* (2020.05); *A61P 9/10* (2020.05)

(21)(22) Заявка: 2020104977, 04.02.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 04.02.2020

Дата регистрации:
 18.09.2020

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.02.2020

(45) Опубликовано: 18.09.2020 Бюл. № 26

Адрес для переписки:
 634050, Томская обл., г. Томск, тракт
 Московский, 2, ФГБОУ ВО "СибГМУ"

(72) Автор(ы):

Кайдаш Ольга Александровна (RU),
 Хлебников Андрей Иванович (RU),
 Щепёткин Игорь Александрович (RU),
 Иванов Владимир Владимирович (RU),
 Коврижина Анастасия Руслановна (RU),
 Буйко Евгений Евгеньевич (RU),
 Перина Екатерина Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Сибирский государственный
 медицинский университет" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: I.A.SCHEPETKIN et al., Identification
 and characterization of a novel class of c-Jun N-
 terminal kinase inhibitors, MOLECULAR
 PHARMACOLOGY, 2012, V.81, No.6, p.832-845.
 T. LIU et al., Curcumin inhibits monocyte
 chemoattractant protein-1 expression and
 enhances cholesterol efflux by suppressing the c-
 Jun N-terminal kinase pathway in macrophage,
 (см. прод.)

(54) Средство, обладающее гиполипидемической активностью

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима (IQ-1) в качестве гиполипидемического средства. Изобретение позволяет снизить уровень

холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и обеспечивает расширение артериала гиполипидемических средств. 1 ил., 5 табл., 4 пр.

(56) (продолжение):

INFLAMMATION RESEARCH, 2014, V.63, No.10, p.841-850. RU 2696583 C1, 05.08.2019. RU 2680526 C1, 22.02.2019.

R U 2 7 3 2 5 0 3 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
C07D 241/40 (2020.05); A61K 31/498 (2020.05); A61P 9/10 (2020.05)

(21)(22) Application: 2020104977, 04.02.2020

(24) Effective date for property rights:
04.02.2020

Registration date:
18.09.2020

Priority:

(22) Date of filing: 04.02.2020

(45) Date of publication: 18.09.2020 Bull. № 26

Mail address:

634050, Tomskaya obl., g. Tomsk, trakt
Moskovskij, 2, FGBOU VO "SibGMU"

(72) Inventor(s):

Kajdash Olga Aleksandrovna (RU),
Khlebnikov Andrej Ivanovich (RU),
Shchepetkin Igor Aleksandrovich (RU),
Ivanov Vladimir Vladimirovich (RU),
Kovrizhina Anastasiya Ruslanovna (RU),
Bujko Evgenij Evgenievich (RU),
Perina Ekaterina Aleksandrovna (RU)

(73) Proprietor(s):

Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Sibirskij gosudarstvennyj
meditsinskij universitet" Ministerstva
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)

(54) AGENT POSSESSING HYPOLIPIDEMIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to use of 11H-indeno[1,2-b]quinoxaline-11-one-oxime (IQ-1) as a hypolipidemic agent.

EFFECT: invention enables reducing blood serum cholesterol and triglycerides and widening the arsenal of hypolipidemic agents.

1 cl, 1 dwg, 5 tbl, 4 ex

RU 2732503 C1

RU 2732503 C1

Изобретение относится к медицине, конкретно к фармакологии, и касается средств, обладающих гиполипидемическими свойствами, и может быть использовано в лечении заболеваний, сопровождающихся развитием дислипидемий. Изобретение позволяет снизить уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови и обеспечивает расширение арсенала гиполипидемических средств.

Для коррекции нарушений липидного профиля крови (дислипидемий) имеются гиполипидемические средства с разнообразными механизмами влияния на метаболизм холестерола и триглицеролов. Центральное место занимает терапия ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы (статины), активаторами липопротеинлипазы (никотиновая кислота, фибрараты), средствами, тормозящими всасывание холестерола в кишечнике (эзетимиб) [1, 2]. В патогенезе дислипидемий и состояний, ассоциированных с нарушением липидного состава сыворотки крови, значительную роль играет JNK (c-Jun N-terminal kinase) [3-7]. Известны способы лечения заболеваний или патологических состояний человека с использованием химических соединений, обладающих способностью ингибировать активность протеинкиназ, в том числе JNK [8]. Однако, гиполипидемическая активность JNK ингибиторов предполагается авторами исходя из биологической роли этой киназы и не подкреплена экспериментальными данными.

Известны также способы коррекции атеросклероза с применением гетероарильных соединений, обладающих свойствами ингибитора протеинкиназы Сθ, mTOR и JNK [9], а также с использованием диаминопirimидиновых соединений, обладающих свойствами ингибитора JNK1/JNK2 [10]. Описан способ применения изотиазолоантрона, изоксазолоантрона, изоиндолантрона и их производных, включая их фармацевтически приемлемые соли [11]. Однако, мишенью такого воздействия в подавляющем большинстве случаев является контроль клеточного цикла и ангиогенез, а не снижение уровней ТАГ и ХС крови до целевых значений.

Кроме того, известен способ коррекции метаболических нарушений (включая нарушения липидного обмена) с использованием высокоселективных ингибиторов JNK [12-15], но приведенные способы относятся к терапии или предотвращению развития инсулинорезистентности, диабета и/или ожирения, а также состояний, при которых требуется изменение пищевого поведения. Возможность влияния на липидный профиль крови не представлена.

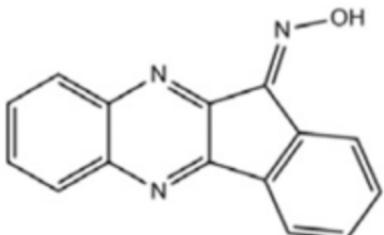
Описаны способы [16-17], в соответствии с которыми ингибиторы JNK могут быть использованы для лечения метаболических нарушений (в т.ч. дислипидемий). Тем не менее, в этих изобретениях не изучена способность ингибиторов модулировать уровни нормы холестерина (ХС) и триглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови. Вещества представлены пептидными ингибиторами путем передачи сигнала JNK, отличающимися коротким периодом жизни после проникновения в клетку. Это связано с тем, что данные вещества быстро подвергаются протеолитической деградации.

Описано изобретение, которое относится к способу лечения атеросклероза и включает введение пациенту ингибитора JNK [18]. В указанном способе антиатеросклеротическое действие ингибитора JNK достигается за счет подавления основных стадий формирования атером в интиме сосудов: миграции лейкоцитов [19], образования пенистых клеток [20], вовлечения Т-клеток в процесс [21-25], аномальной пролиферации гладких мышц сосудов [26-27]. Недостатком приведенного выше способа является его влияние на патогенетические звенья развития атеросклеротического поражения на стадиях формирования атером с отсутствием влияния на липидный профиль крови,

Применение ингибиторов JNK с целью снижения уровней ТАГ и ХС в сыворотке

крови в литературе не описано.

Таким образом, принципиально новым в предполагаемом изобретении является то, что в качестве гиполипидемического средства используется 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксим (IQ-1). Соединение может быть использовано для коррекции заболеваний, связанных с дислипидемией.



В основу настоящего изобретения положена задача расширения номенклатуры средств, обладающих гиполипидемическими свойствами.

Поставленная задача решается использованием 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксима в качестве гиполипидемического средства.

Известно, что соединение обладает свойствами специфического ингибитора c-Jun-N-терминальной киназы [28] и противовоспалительной активностью на модели коллаген-индукционного артрита [29]. Также имеются данные о том, что IQ-1 улучшает исход инсульта у мышей в условиях модели фокальной ишемии головного мозга с реперфузией и может быть донатором NO в ходе ферментативного метаболизма в микросомах печени [30]. Кроме того, у соединения IQ-1 выявлен антирадикальный эффект [31].

Известны способы использования данного соединения в качестве гемостимулирующего средства [32], а также средства, обладающего антиагрегантной активностью [33]. Исследование гипотриацилглицеролемических и гипохолестеролемических свойств соединения при дислипидемиях в литературе не описано.

Гиполипидемическая активность 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксима (IQ-1) была обнаружена благодаря экспериментальным исследованиям.

Эксперименты проводили на 24 аутбредных крысах самцах массой 300-350 г. Животные находились в стандартных условиях содержания в виварии на естественном световом режиме, при свободном доступе к воде и пище.

Для изучения гиполипидемической активности новых веществ широкое применение 35 находит способ моделирования гиперлипидемии с помощью длительного (5-6 недель) кормления экспериментальных животных высокожировой диетой, богатой холестеролом с последующей инъекцией низкой дозы диабетогена стрептозотоцина [34, 35]. Готовый высокожировой корм, состоял из 26% кокосового масла, 2% холестерина и 72% стандартного корма для лабораторных животных (55% энергии за счет жира).

Стандартный лабораторный корм представлял собой гранулы с минеральными и витаминными добавками для лабораторных крыс с общей калорийностью 3660 ккал / кг.

Животные были рандомизированы случайным образом на три группы: 1-я группа - контрольные животные, получавшие стандартный лабораторный корм в течение всего эксперимента, 2-я группа - животные с экспериментальной дислипидемией, 3-я группа - животные с экспериментальной дислипидемией, получавшие исследуемое соединение. Экспериментальные животные 2 и 3 групп получали атерогенную диету (высокожировой корм) в течение 4 недель. На 29 сутки животным, получавшим

высокожировой корм, после 12-часового голодания, вводили однократно внутрибрюшинно свежеприготовленный раствор стрептозотоцина (35 мг/кг) в 0,1 М цитратном буфере (рН 4,5), после чего животные содержались на высокожировой диете в течение 2 недель. Начиная с 44 дня эксперимента животным 3 группы ежедневно 5 интраперitoneально вводили водную суспензию 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима IQ-1 (20 мг/кг) в течение 14 суток. Животным 1 и 2 групп вводили носитель (вода для инъекций).

В конце эксперимента крыс декапитировали после CO₂-асфиксии. В сыворотке крови определяли уровень общего холестерола (ХС), холестерола в липопroteинах низкой 10 плотности (ХС-ЛНП) и высокой (ХС-ЛВП) плотности, а также триацилглицеролов. Измерения проводили спектрофотометрически с использованием наборов фирмы Chronolab и RANDOX. На основе полученных экспериментальных данных был вычислен индекс атерогенности по формуле ИА = (общий ХС - ЛПВП-ХС)/ЛПВП-ХС [36].

Для статистической обработки полученных результатов использовался пакет 15 прикладных программ SPSS Statistics 23 (IBM). Применялся непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для независимых групп с последующим попарным сравнением по критерию Манна-Уитни.

Результаты исследований гиполипидемической активности IQ-1 представлены в примерах 1-5.

20 Пример 1. Кормление лабораторных животных высокожировой диетой в течение 28 дней приводит к развитию значительной гиперхолестерolemии: уровень общего холестерола в плазме крови крыс (табл. 1: Модель дислипидемии) составил 13,59 (8,29-17,34) ммоль/л. Ежедневное интраперitoneальное введение водной суспензии IQ-1 в дозе 20 мг/кг приводит к снижению содержания общего холестерола в сыворотке крови 25 лабораторных животных с моделью экспериментальной дислипидемии до 5,75 (3,58-7,88) ммоль/л (табл. 1).

Пример 2. Кормление лабораторных животных высокожировой диетой в течение 28 дней приводит к увеличению содержания холестерола в липопroteинах низкой 30 плотности (ХС-ЛНП) сыворотки крови крыс (табл. 2: Модель дислипидемии) до 5,55 (3,76-7,59) ммоль/л. Ежедневное интраперitoneальное введение водной суспензии IQ-1 в дозе 20 мг/кг приводит к снижению содержания ХС-ЛНП в сыворотке крови лабораторных животных с моделью экспериментальной дислипидемии до 1,83 (1,05-4,14) ммоль/л (табл. 2).

35 Пример 3. Кормление лабораторных животных высокожировой диетой в течение 28 дней не приводит к изменению содержания холестерола в липопroteинах высокой плотности (ХС-ЛВП) сыворотки крови крыс (табл. 3: Модель дислипидемии). Ежедневное интраперitoneальное введение водной суспензии IQ-1 в дозе 20 мг/кг также не приводит к снижению содержания антиатерогенного ХС-ЛВП в сыворотке крови лабораторных животных с моделью экспериментальной дислипидемии (табл. 3).

40 Пример 4. Кормление лабораторных животных высокожировой диетой в течение 28 дней приводит к увеличению индекса атерогенности (ИА) сыворотки крови крыс (табл. 4: Модель дислипидемии) до 14,0 (8,86-16,62). Ежедневное интраперitoneальное введение водной суспензии IQ-1 в дозе 20 мг/кг приводит к снижению ИА сыворотки крови лабораторных животных с моделью экспериментальной дислипидемии до 4,93 (3,75-7,12) (табл. 4).

45 Пример 5. Кормление лабораторных животных высокожировой диетой в течение 28 дней приводит к увеличению уровня триацилглицеролов в сыворотке крови крыс (табл. 5) до 5,08 (2,92-7,03) ммоль/л. Ежедневное интраперitoneальное введение водной

суспензии IQ-1 в дозе 20 мг/кг приводит к снижению уровня триацилглицеролов в сыворотке крови лабораторных животных с моделью экспериментальной дислипидемии до 1,85 (1,33-3,11) ммоль/л (табл. 5).

Таким образом, соединение 11Н-индено[1,2-*b*]хинокса-лин-11-он-оксим (IQ-1)

⁵ обладает гиполипидемической активностью и эффективно нормализует показатели липидного профиля крови лабораторных крыс в условиях экспериментальной дислипидемии.

Источники литературы, принятые во внимание

1. Карпов, Ю. А. Европейские рекомендации по лечению дислипидемий - 2016.
- ¹⁰ 10. Липидснижающая терапия у пациентов с острым коронарным синдромом и чрескожными коронарными вмешательствами / Ю. А. Карпов, О. С. Булкина // Медицинский совет. - 2016. - № 17. - С. 18-23.
- ¹⁵ 2. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: me-ta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials / J. Fulcher, R. O'Connell, M. Voysey et al. // Lancet. - 2015. - Vol. 385, N 9976. - P. 1397-1405.
3. RU 2657757 C2 «Новые экстракты из cynara scolymus, coffea spp. и olea europaea для лечения метаболического синдрома»
- ²⁰ 4. RU 2432959 C1 «Средство, обладающее антиоксидантным, кардиопротекторным, противодиабетическим, противовоспалительным, гепатопротекторным, противоопухолевым и противовирусным действием»
5. RU 2696310 C1 «Бициклические гетероциклические соединения и их применение в терапии»
6. RU 2696269 C1 «Замещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны в качестве ингибиторов кетогексокиназы»
- ²⁵ 7. WO 2006130297 «Solid forms of a JNK inhibitor»
8. RU 2487121 C2 «Соединения и способы модулирования киназ и показания к применению указанных соединений и способов»
9. RU 2478635 C2 «Гетероарильные соединения, содержащие их композиции и способы лечения с применением этих соединений»
- ³⁰ 10. RU 2697712 C2 «Замещенные диаминокарбоксамидные и диаминокарбонитрильные производные пиримидинов, их композиции и способы лечения с их помощью»
 11. US 2004092562 «Methods for treating inflammatory conditions or inhibiting JNK»
 12. US 2016185818 «Bidentate-binding modulators of lrrk2 and JNK kinases»
 13. US 2005148624 «JNK inhibitor»
- ³⁵ 14. US 2006019910 «Methods for treating and preventing insulin resistance and related disorders»
 15. US 2007207137 «Inhibition of Jun Kinase»
 16. MX 2016017308 «New use of cell-permeable peptide inhibitors of the JNK signal transduction pathway for the treatment of various diseases»
- ⁴⁰ 17. JP 2013081479 «Cell-permeable peptide inhibitor of JNK signal transduction pathway»
 18. WO 2005074921 «Treatment of atherosclerosis»
 19. The Ras-JNK pathway is involved in shear-induced gene expression / Y.S.Li, J.Y. Shyy, S. Li et al. // Mol Cell Biol. – 1996. - Vol. 16, N 11. - P. 5947-54
 20. Mietus-Snyder M., Glass C.K., Pitas R.E. Transcriptional activation of scavenger receptor expression in human smooth muscle cells requires AP-1/c-Jun and C/EBPbeta: both AP-1 binding and JNK activation are induced by phorbol esters and oxidative stress / M. Mietus-Snyder, C.K. Glass, R.E. Pitas // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 1998 – Vol. 18, N 9. – P. 1440-9
 21. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-

- inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines / J. Frostegerd, A.K. Ulfgren, P. Nyberg et al. // Atherosclerosis. – 1999. – Vol. 145, N 1. – P. 33-43
22. JNK1 is required for T cell-mediated immunity against Leishmania major infection / S.L. Constant, C. Dong, D.D. Yang et al. // J Immunol. – 2000. – Vol. 165, N 5, P. 2671-6.
- 5 23. JNK is required for effector T-cell function but not for T-cell activation / C. Dong, D.D. Yang, C. Tournier et al. // Nature. – 2000 – Vol. 405, N 6782. – P. 91-4.
24. Differentiation of CD4+ T cells to Th1 cells requires MAP kinase JNK2 / D.D. Yang, D. Conze, A.J. Whitmarsh et al. // Immunity. – 1998 – Vol. 9, N 4. – P. 575-85
- 10 25. Defective T cell differentiation in the absence of Jnk1 / C. Dong, D.D. Yang, M. Wysk et al. // Science. – 1998. – Vol. 282, N 5396. – P. 2092-5
26. Dominant negative c-Jun inhibits platelet-derived growth factor-directed migration by vascular smooth muscle cells / T. Ioroi, M. Yamamori, K, Yagi et al. // J Pharmacol Sci. – 2003. – Vol. 91, N 2. – P. 145-8
- 15 27. Effects of dominant-negative c-Jun on platelet-derived growth factor-induced vascular smooth muscle cell proliferation / Y. Zhan, S. Kim, H. Yasumoto et al. // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2002. – Vol. 22, N 1. – P. 82-8.
28. Schepetkin I.A., Kirpotina I.N, Khlebnikov A.I. et al. Identification and characterization of a novel class of c-Jun N-terminal kinase inhibitors // Mol. Pharmacol. – 2012. – Vol. 81. – P. 832-845.
- 20 29. Schepetkin I.A., Kirpotina I.N, Hammaker D. et al. Anti-inflammatory effects and joint protection in collagen-induced arthritis following treatment with IQ-1S, a selective c-Jun N-terminal kinase inhibitor // J. Pharmacol. Exp.Ther. – 2015. – Vol. 353. – P. 505–516.
- 30 30. Atochin D.N., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I. et al. A Novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice // Neurosci. Lett. – 2016. – Vol. 618. – P. 45–49.
31. Хлебников А.И., Аточин Д.Н., Щепеткин И.А. и др. Поиск нейропротекторов с мультиаргентными свойствами в ряду производных инденохинооксалина // Сборник тезисов докладов Третьего Междисципли-нарного Симпозиума по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике 2017 / под редакцией К.В. Кудрявцева и Е.М. Пниной. – М.: «Перо», 2017. – С. 55.
32. RU 2647833 С1«Гемостимулирующее средство»
33. RU 2696583 С1«Средство, обладающее антиагрегантной активностью»
34. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. - М.: Гриф и К. - 2013. - 944 с
35. Skovsø S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin / S. Skovsø // J Diabetes Investig. - 2014. - Vol. 5, N 4. - P. 349-58.
36. Haglund, O. The effects of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin E / O. Haglund, R. Luostarinen, R. Wallin // J. Nutr. - 1991. - V. 121. - P.165-169.
- 40 Приложение

Таблица 1. Влияние высокожировой диеты и

ежедневного интраперitoneального введения водной суспензии IQ-1 (20 мг/кг) в течение 14 суток на содержание в сыворотке крови крыс общего холестерола, Me (Q1-Q3)

45 Таблица 2. Влияние высокожировой диеты и ежедневного интраперitoneального введения водной суспензии IQ-1 (20 мг/кг) в течение 14 суток на содержание в сыворотке крови крыс холестерола в липопroteинах низкой плотности (ХС-ЛНП), Me (Q1-Q3)

Таблица 3. Влияние высокожировой диеты и ежедневного интраперitoneального введе-

содержание в сыворотке крови крыс холестерола в липопroteинах высо-

ты и ния водной суспензии IQ-1 (20 мг/кг) в течение 14 суток на

кой плотности (ХС-ЛВП), Me (Q1-Q3)

Таблица 4. Влияние высокожировой диеты и

ежедневного интраперитонеального введения водной суспензии IQ-1 (20 мг/кг) в течение 14 суток на индекс атерогенности (ИА) сыворотки крови крыс. Me (Q1-Q3)

5

Таблица 5. Влияние

диеты и ежедневного интраперитонеального введения водной суспензии высокожировой IQ-1 (20 мг/кг) в течение 14 суток на содержание в сыворотке крови крыс триацилглицеролов. Me (Q1-Q3)

10

Табл.1

Экспериментальные группы	Общий холестерол, ммоль/л
1. Контроль (0=8)	1,80 (1,60-2,60)
2. Модель дислипидемии (n=8)	13,59 (8,29-17,34) p 2_1<0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	5,75 (3,58-7,88) p 3_1<0,05 (0,002) p 3_2<0,05 (0^005)

Примечание, п - количество животных в группе; р - уровень статистической значимости различий между группами.

20

Экспериментальные группы	ХЛ-ЛНП, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	0,59 (0,41-0,66)
2. Модель дислипидемии (n=8)	5,55 (3,76-7,59) p 2_1<0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,83 (1,05-4,14) p 3_1<0,05 (0,002) p 3_2<0,05 (0,021)

25

Примечание: п - количество животных в группе; р - уровень статистической значимости различий между группами.

Табл.3

30

Экспериментальные группы	ХЛ-ЛВП, ммоль/л
1. Контроль (n 8)	0,96 (0,83-1,19)
2. Модель дислипидемии (n=8)	0,99 (0,77-1,12) p 2_1=0,752
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,06 (0,83-1,113) p 3_1 = 0,958 P 34 = 0,753

35

Примечание: п - количество животных в группе; р - уровень статистической значимости различий между группами.

Табл. 4

40

Экспериментальные группы	ИА
1. Контроль (n=8)	1,04 (0,62-1,53)
2. Модель дислипидемии (n=8)	14,0 (8,86-16,62) p 2_1 <0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	4,93 (3,75-7,12) p 3_1<0,05 (0,003) p 3_2<0,05 (0,006)

45

Примечание: п - количество животных в группе; р - уровень статистической значимости различий между- группами.

Табл. 5

Экспериментальные группы	Триацилглицеролы, ммоль/л
--------------------------	---------------------------

1. Контроль (п=8)	1,21 (0,73-1,41)
2. Модель дислипидемии (п 8)	5,08 (2,92-7,03) p _{2-i} <0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (п=8)	1,85 (1,33-3,11) p ₃₋₁ <0,05 (0,036) p ₃₋₂ <0,05 (0,016)

5

Примечание: п - количество животных в группе; р - уровень статистической значимости различий между группами.

10

Применение 11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он-оксима (IQ-1) в качестве гиполипидемического средства.

15

20

25

30

35

40

45

Табл.1

Экспериментальные группы	Общий холестерол, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	1,80 (1,60-2,60)
2. Модель дислипидемии (n=8)	13,59 (8,29-17,34) $p_{2-1} < 0,05$ (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	5,75 (3,58-7,88) $p_{3-1} < 0,05$ (0,002) $p_{3-2} < 0,05$ (0,005)

Примечание: n – количество животных в группе; p – уровень статистической значимости различий между группами.

Табл.2

Экспериментальные группы	ХЛ-ЛНП, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	0,59 (0,41-0,66)
2. Модель дислипидемии (n=8)	5,55 (3,76-7,59) p ₂₋₁ <0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,83 (1,05-4,14) p ₃₋₁ <0,05 (0,002) p ₃₋₂ <0,05 (0,021)

Примечание: n – количество животных в группе; p – уровень статистической значимости различий между группами.

Табл.3

Экспериментальные группы	ХЛ-ЛВП, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	0,96 (0,83-1,19)
2. Модель дислипидемии (n=8)	0,99 (0,77-1,12) p ₂₋₁ =0,752
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,06 (0,83-1,113) p ₃₋₁ = 0,958 p ₃₋₂ = 0,753

Примечание: n – количество животных в группе; p – уровень статистической значимости различий между группами.

Табл.4

Экспериментальные группы	ИА
1. Контроль (n=8)	1,04 (0,62-1,53)
2. Модель дислипидемии (n=8)	14,0 (8,86-16,62) p ₂₋₁ <0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	4,93 (3,75-7,12) p ₃₋₁ <0,05 (0,003) p ₃₋₂ <0,05 (0,006)

Примечание: n – количество животных в группе; p – уровень статистической значимости различий между группами.

Табл.5

Экспериментальные группы	Триацилглицеролы, ммоль/л
1. Контроль (n=8)	1,21 (0,73-1,41)
2. Модель дислипидемии (n=8)	5,08 (2,92-7,03) p ₂₋₁ <0,05 (0,001)
3. Модель дислипидемии + IQ-1 (n=8)	1,85 (1,33-3,11) p ₃₋₁ <0,05 (0,036) p ₃₋₂ <0,05 (0,016)

Примечание: n – количество животных в группе; p – уровень статистической значимости различий между группами.