

## ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ ГІПОЛІПІДЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЙ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ

©Д. В. Семенів

*Івано-Франківський національний медичний університет*

**РЕЗЮМЕ.** Проведені дослідження показали, що субстанція аронії гідрофільної має більш виражену гіполіпідемічну активність, порівняно з олією аронії, що підтверджувалась достовірним зменшенням на третій місяць експерименту рівня атерогенних ліпопротеїнів дуже низької щільності й ліпопротеїнів низької щільності та підвищенням рівня антиатерогенних ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові. Установлено, що субстанція аронії гідрофільної за умов експериментальної гіперліпідемії також проявляє виражені антицитологічну й антиоксидантну дії, про що свідчило достовірне зниження активності аспартатамінотрансферази і рівня тіобарбітурової кислоти в сироватці крові. Отримані результати підтверджують доцільність створення на основі субстанції аронії гідрофільної нових лікарських препаратів для лікування гіперліпідемії та атеросклерозу.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** субстанція аронії гідрофільна, субстанція аронії ліпофільна, вільнорадикальне окиснення, ліпопротеїни низької щільності.

**Вступ.** Одним із патогенетичних факторів виникнення та розвитку атеросклерозу є окиснювальний стрес [5–8]. У зв'язку з цим, у комплексній терапії атеросклерозу широко застосовують лікарські рослинні препарати з антиоксидантними властивостями, зокрема аронію чорноплідну [12, 13, 15, 16, 18]. За даними літератури, встановлено, що антоціани, які входять до складу плодів аронії чорноплідної, знижують процеси окиснення, запобігають пероксидному окисненню ліпопротеїнів низької щільності, блокують набування ними атерогенних властивостей, поліфеноли зменшують кількість вільних радикалів [2].

Аналіз наведених вище джерел літератури з вивчення гіполіпідемічних властивостей біологічно активних речовин (БАР) плодів аронії показав перспективність створення та застосування препаратів, що містять поліфеноли (антоціани і фенольні кислоти), для лікування гіперліпідемії та атеросклерозу [11].

Тому було доцільно вивчити гіполіпідемічні властивості субстанцій аронії чорноплідної, а саме: субстанції аронії гідрофільної (САГ) і ліпофільної (олія аронії (ОА)), при модельній гіперхолестеринемії в кролів.

**Матеріал і методи дослідження.** Дослідження гіполіпідемічної активності субстанцій аронії чорноплідної проводили на кролях на моделі холестеринової гіперліпідемії [1]. В експерименті було використано 20 безпородних кролів-самців. Усіх тварин поділили на чотири групи по п'ять кролів у кожній: 1-ша група – інтактний контроль; 2-га – контрольна патологія; 3-тя – тварини, ліковані САГ у дозі 2 мл/кг; 4-та – тварини, ліковані ОА в дозі 0,1 мг/кг. Моделювання гіперліпідемії у кролів проводили шляхом тримісячного введення їм холестерину в дозі 0,3 кг у вигляді олійного розчину внутрішньощлунково через зонд. У тварин реєстрували зміни метаболічних процесів на початку досліду,

через 1,5 місяця від початку застосування холестерину та наприкінці експерименту (через 3 місяці). Після закінчення терміну моделювання патології проводили біохімічне дослідження крові. В експерименті було використано лікувальний режим введення: через 1 год після введення холестерину вводили внутрішньощлунково субстанції аронії чорноплідної: гідрофільну в дозі 2 мл/кг і олію аронії в дозі 0,1 мг/кг. Ці умовно-терапевтичні дози встановлено в попередніх доклінічних дослідженнях фармакологічної активності субстанцій аронії чорноплідної. Оцінку фармакологічної ефективності субстанцій аронії чорноплідної проводили в динаміці: на початку експерименту, через 1,5 місяця, через 3 місяці від початку введення холестерину. Після закінчення терміну моделювання патології виконували біохімічне дослідження крові. У сироватці крові концентрацію загального холестерину (ЗХС) та тригліцеридів (ТГ) визначали колориметричним методом. Рівень холестерину визначали за Ліберманом–Бурхардом, тригліцеридів – за Нері. При експериментальній гіперліпідемії в сироватці крові визначали вміст ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) за допомогою ферментативних наборів фірми “Берінгер” (Австрія), використовуючи напіваавтоматичний біохімічний аналізатор ФП-901 фірми “Labsystem”.

Оскільки при атеросклерозі спостерігають зміни в антиоксидантній системі (АОС) клітин із наступною активацією процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та цитолізу [6, 8, 9, 10, 13, 16], доцільно було вивчити вплив субстанцій аронії чорноплідної на показники, які характеризували інтенсивність процесів ПОЛ (рівень ТБК-реактивних (тіобарбітурової кислоти) в сироватці крові) та процеси цитолізу (активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові). ТБК-реактанти ви-

значали за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою за методом І. Д. Стальної та Т. Г. Гаришвілі [14], яку широко застосовують в експериментальній і клінічній лабораторній практиці. Активність цитолітичних процесів оцінювали за рівнем маркерного ферменту АсАТ, який визначали за методом Райтмана–Френкеля з використанням ферментативних наборів фірми “Лабсистем” [3].

Статистичну обробку результатів проведених досліджень здійснено з використанням коефіцієнта Стюдента (t) [2].

**Результати й обговорення.** Результати експерименту наведено в таблицях 1–3.

З таблиці 1 видно, що вже через 1,5 місяця від початку введення холестерину в групі тварин контрольної патології відзначали зміну показників ліпідного обміну: збільшення рівня ТГ у 2,6 раза,

ЗХС – в 1,6 раза, ЛПНЩ – у 2,7 раза, ЛПДНЩ – в 1,4 раза та зниження рівня ЛПВЩ (антиатерогенного фактора) в 1,5 раза в сироватці крові ( $p \leq 0,05$ ).

При лікувальному режимі введення САГ протягом 1,5 місяця розвитку експериментальної гіперліпідемії відмічали достовірне зменшення рівня ЗХС в 1,4 раза, ЛПНЩ і ЛПДНЩ – у середньому в 1,6 раза порівняно з нелікованими тваринами, підвищення рівня ЛПВЩ в 1,4 раза ( $p \leq 0,05$ ) на фоні тенденції до зниження рівня ТГ у сироватці крові.

Застосування олії аронії також сприяло покращенню показників ліпідного обміну за умов експериментальної гіперліпідемії. Так, через 1,5 місяця використання олії аронії спостерігали достовірне зниження рівня ЗХС та ЛПНЩ у середньому в 1,4 раза. За відношенням до рівня ТГ, ЛПДНЩ та ЛПВЩ у сироватці крові суттєвих змін не відбувалось.

Таблиця 1. Вплив субстанції аронії чорноплідної на показники ліпідного обміну в сироватці крові при експериментальній гіперліпідемії

Термін спостереження	Показник, ммоль/л	Група тварин (n=5)			
		інтактний контроль	контрольна патологія	САГ, 2 мл/кг	ОА, 0,1 мг/кг
Вихідний рівень	ТГ	0,93±0,01	0,93±0,03	0,92±0,02	0,90±0,02
	ЗХС	1,71±0,01	1,93±0,01*	1,80±0,01**	1,83±0,08
	ЛПНЩ	0,82±0,01	0,92±0,02*	0,91±0,01	0,90±0,01
	ЛПДНЩ	0,51±0,01	0,50±0,02	0,50±0,01	0,51±0,01
	ЛПВЩ	0,70±0,02	0,61±0,02*	0,63±0,03	0,61±0,02
1,5 місяця	ТГ	1,01±0,02	1,20±0,04*	1,03±0,01	1,16±0,08
	ЗХС	1,88±0,10	2,94±0,11*	2,10±0,06**	2,42±0,13**
	ЛПНЩ	0,84±0,11	2,26±0,10*	1,44±0,11**	1,64±0,11**
	ЛПДНЩ	0,55±0,06	0,79±0,06*	0,56±0,01**	0,58±0,11
	ЛПВЩ	0,79±0,04	0,54±0,05*	0,74±0,02**	0,62±0,01
3 місяці	ТГ	1,04±0,08	1,46±0,11*	1,08±0,11**	1,44±0,11
	ЗХС	1,56±0,10	4,76±0,10*	3,16±0,10**	3,42±0,10**
	ЛПНЩ	0,66±0,09	3,20±0,08*	2,41±0,12**	3,16±0,10
	ЛПДНЩ	0,54±0,03	0,81±0,10*	0,71±0,03**	0,71±0,05
	ЛПВЩ	0,63±0,02	0,46±0,03*	0,58±0,01**	0,51±0,04

Примітки. Тут і в наступних таблицях: 1. \* – достовірно відносно інтактного контролю ( $p \leq 0,05$ ). 2. \*\* – достовірно відносно контрольної патології ( $p \leq 0,05$ ). 3. n – кількість тварин у групі.

Таблиця 2. Вплив субстанцій аронії чорноплідної на інтенсивність процесів цитолізу (за активністю АсАТ, ммоль/г·л) при експериментальній гіперліпідемії

Термін спостереження	Група тварин (n=5)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	САГ, 2 мл/кг	ОА, 0,1 мг/кг
Вихідний рівень	0,96±0,02	0,99±0,01	0,95±0,01	0,95±0,01
1,5 місяця	0,96±0,06	1,21±0,08*	1,12±0,02	1,18±0,09
3 місяці	0,99±0,04	1,42±0,10*	1,01±0,01**	1,31±0,05

Таблиця 3. Вплив субстанцій аронії чорноплідної на інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення (за рівнем ТБК-реактивів, мкмоль/л) при експериментальній гіперліпідемії

Термін спостереження	Група тварин (n=5)			
	інтактний контроль	контрольна патологія	САГ, 2 мл/кг	ОА, 0,1 мг/кг
Вихідний рівень	0,36±0,21	0,38±0,11	0,39±0,17	0,38±0,14
1,5 місяця	0,31±0,01	0,57±0,02*	0,38±0,07**	0,46±0,08
3 місяці	0,34±0,03	0,75±0,01*	0,46±0,02**	0,70±0,04

Подальше введення тваринам холестерину призвело (через 3 місяці) до достовірного збільшення не тільки загального холестерину – в 3 рази порівняно з інтактним контролем та в 2,5 рази порівняно з вихідним рівнем, але і тригліцеридів – в 1,6 рази порівняно з початковим рівнем. Крім того, спостерігали підвищення вмісту ЛПНЩ порівняно як з вихідним рівнем, так і з показниками інтактних тварин – у 4,8 та 3,5 рази, а ЛПДНЩ – у середньому в 1,5 рази, відповідно. Рівень антиатерогенних ЛПВЩ знизився в 1,4 рази порівняно з вихідним рівнем та відносно інтактного контролю.

Через 3 місяці досліду застосування САГ призвело до зниження рівня ЗХС в 1,5 рази, ТГ – в 1,4 рази, ЛПНЩ та ЛПДНЩ – в 1,3 рази підвищення рівня ЛПВЩ в 1,3 рази в сироватці крові ( $p \leq 0,05$ ).

При введенні олії аронії відбувалося лише достовірне зменшення рівня ЗХС в 1,4 рази. На показники ліпідного обміну – ТГ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та ЛПВЩ у сироватці крові ОА суттєво не впливала.

Проводячи порівняльний аналіз гіполіпідемічної активності субстанцій аронії, слід відзначити, що САГ проявила більш виражену гіполіпідемічну дію, порівняно з олією аронії, що підтверджувалось достовірними змінами всіх показників ліпідного обміну в сироватці крові на третій місяць експериментальної гіперліпідемії (табл. 1).

На тлі розвитку експериментальної гіперліпідемії спостерігали підвищення активності АсАТ у 1,2 рази (через 1,5 місяця та в 1,4 рази (через 3 місяці), що свідчило про активацію процесів цитолізу (табл. 2), а також САГ відзначали достовірне зниження активності АсАТ у 1,4 рази через 3 місяці досліду, що вказувало на зменшення активності цитолітичних процесів та антицитолітичну активність субстанції аронії гідрофільної.

Одночасно з цим при застосуванні олії аронії достовірних змін активності ферменту АсАТ за умов

даної модельної патології як через 1,5 місяця, так і через 3 місяці досліду не було виявлено.

Як показали результати експерименту, модельна гіперліпідемія супроводжувалася активацією процесів вільнорадикального окиснення: через 1,5 місяця від початку введення холестерину рівень ТБК-реактивних у сироватці крові, порівняно з таким самим показником в інтактних тварин, зріс у 1,8 рази та в 1,5 рази порівняно з вихідним рівнем. Через 3 місяці цей показник у нелікованих тварин, порівняно з вихідним контролем та інтактним контролем, підвищився у середньому в 2 рази (табл. 3).

Застосування субстанцій сприяло зменшенню інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення. Так, на тлі використання САГ рівень ТБК-реактивних у сироватці крові тварин з експериментальною гіперліпідемією достовірно зменшився в 1,5 рази через 1,5 місяця та в 1,4 рази через 3 місяці експерименту ( $p \leq 0,05$ ). При введенні олії аронії через 1,5 і 3 місяці експерименту спостерігали лише тенденцію до зниження рівня ТБК-реактивних у сироватці крові (в 1,2 рази).

**Висновки.** Субстанція аронії гідрофільна має більш виражену гіполіпідемічну активність, порівняно з олією аронії, що підтверджувалось достовірним зниженням на третій місяць експерименту рівня атерогенних ЛПДНЩ та ЛПНЩ і підвищенням рівня антиатерогенних ЛПВЩ у сироватці крові.

Установлено, що САГ при експериментальній гіперліпідемії також проявляє виражені антицитолітичну й антиоксидантну дії, про що свідчило достовірне зниження активності АсАТ та рівня ТБК-реактивних у сироватці крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати підтверджують перспективність створення на основі субстанції аронії гідрофільної нових лікарських препаратів для лікування гіперліпідемії та атеросклерозу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
2. Зузук Б. М. Аронія чорноплідна. Аналітичний огляд / Б. М. Зузук, Д. В. Семенів, Р. В. Куцик // Провізор. – 2007. – № 6. – С. 35–39.
3. Иванов Ю. И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам / Ю. И. Иванов, Р. Н. Погорелюк. – М. : Медицина, 1990. – 224 с.
4. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. – Мн. : Беларусь, 2000. – Т. 1. – 495 с.
5. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер, 1995. – 297 с.

6. Кучеренко О. Д. Антиоксиданты и атеросклероз / О. Д. Кучеренко, В. Н. Погорелов, С. И. Стоянов // Эксперим. и клин. медицина. – 2000. – № 1. – С. 58–61.
7. Ланкин В. З. Свободно-радикальные процессы в норме и патологических состояниях / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков. М., 2001. – 78 с.
8. Ланкин В. З. Свободно-радикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. – 2000. – № 7. – С. 49–59.
9. Лушак В. И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него у бактерий / В. И. Лушак // Биохимия. – 2001. – 66, вып. 5. – С. 592–609.
10. Руденко В. Г. Сучасні методи лікування ліпідних порушень й атеросклерозу / В. Г. Руденко, Л. В. Стріканова // Одес. мед. журн. – 1999. – № 1. – С. 32–34.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

11. Семенів Д. В. Вивчення гепатозахисної дії водорозчинної субстанції аронії в умовах експериментального атеросклерозу та гепатиту за показниками бромсульфалейнової проби / Д. В. Семенів // Фармац. журн. – 2001. – № 2. – С. 98–102.
12. Семенів Д. В. Обґрунтування створення та використання препаратів з противиразковою та репаративною дією на основі аронії чорноплідної : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора фармац. наук / Д. В. Семенів. – Харків, 2011. – С. 36.
13. Серкова В. К. Влияние антигипертензивной терапии на показатели липопероксидации и антиоксидантной системы больных с гипертензивным сердцем / В. К. Серкова, Л. В. Бурдейная // Лік. справа. – 2002. – № 5–6. – С. 12–16.
14. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты: Со-временные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
15. Сторож Н. М. Биологическое действие природных антиоксидантов / Н. М. Сторож // Провизор. – 1998. – № 2. – С. 50–52.
16. Федоров С. В. Комплексна корекція перебігу атеросклерозу із включенням кверцетину ехінацеї : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / С. В. Федоров. – Івано-Франківськ, 2001. – 20 с.
17. CH-346086: an MTP inhibitor that lowers plasma cholesterol and triglyceride in experimental animals and in humans / C. E. Chandler, D. E. Wilder, J. L. Pettini [et al.] // J. Lipid Res. – 2003. – Vol. 44, № 10. – P. 1887–1901.
18. Oxidants and antioxidants in atherogenesis. An appraisal / S. Parthasarathy, N. Santanam, S. Ramachandran, O. Meilhac // J. Lipid Res. – 1999. – Vol. 40, № 12. – P. 2143–2157.

## PHARMACOLOGICAL STUDY OF LIPID-LOWERING PROPERTIES OF ARONIA'S SUBSTANCES

©D. V. Semeniv

*Ivano-Frankivsk National Medical University*

SUMMARY. Studies showed that hydrophilic aronia's substance has more expressed lipid-lowering activity compared with the aronia's oil, which was confirmed by a significant decrease of the level of atherogenic lipoproteins of very low density and low-density lipoproteins and increased level of antiatherogenic high-density lipoproteins in the blood serum on the third month of the experiment. It was found that hydrophilic aronia's substance also shows the expressed anticytolytic and antioxidant effect, as evidenced by the significant decrease in aspartate aminotransferase' activity and the level of thiobarbituric acid in the blood serum. The results confirm the expedience of new drugs establishing for the treatment of hyperlipidemia and atherosclerosis from hydrophilic aronia's substance.

KEY WORDS: hydrophilic aronia's substance, lipophilic aronia's substance, free-radical oxidation, low density lipoprotein.