

Н. О. Мархонь, В. І. Жилюк, В. Й. Мамчур, А. Е. Лєвих

Стан процесів вільнорадикального окиснення в неокортексі щурів з метаболічним синдромом за умов застосування ресвератролу, пропіленгліколевих екстрактів горобини та маточного молочка

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»

Ключові слова: метаболічний синдром, перекисне окиснення ліпідів, окисна модифікація білка, супероксиддисмутаза, стабільні метаболіти оксиду азоту, ресвератрол, пропіленгліколеві екстракти, горобина, маточне молочко

Останнім часом усе більше досліджень присвячено виявленню ролі окисного стресу в розвитку метаболічного синдрому (МС) та пов'язаних з ним патологій, що може стати додатковою мішенню комплексної терапії цього стану. Прийнято вважати, що основним патофізіологічним механізмом гормональних і метаболічних порушень, об'єднаних терміном МС, є залежність від резистентності до інсуліну, проте, є докази, що свідчать про тісний зв'язок між МС, станом хронічного низькорівневого запалення та окиснювальним стресом (ОС) [1].

Помірна активація окиснювальних реакцій лежить в основі оновлення ліпідів біологічних мембран і модифікації їхніх функцій. Обумовлена гіперглікемією і збільшенням кількості субстрату для окиснення, гіперпродукція вільних радикалів поліненасичених жирних кислот на фоні зниження активності системи антиоксидантного захисту (САОЗ) обумовлює утворення окиснених форм ліпідів з високим атерогенним потенціалом [2]. Подальше збільшення рівня продуктів окисної модифікації біологічних молекул вносить вклад у патогенез МС і сприяє розвитку та прогресуванню його ускладнень [3]. У свою чергу, ОС також сприяє розвитку та зростанню інсуліноре-

зистентності – основного патогенетичного фактора МС. При цьому збільшення вмісту кінцевих продуктів глікозилювання, рівня вільних радикалів при недостатності САОЗ, підвищення активності сорбітолового шляху перетворення глюкози та зміни синтезу простаноїдів сприяють розвитку нерегульованого окиснювального стресу в органах та тканинах організму [4].

Порушення балансу між продукцією активних форм кисню (АФК) та активністю САОЗ за умов недостатнього кровопостачання головного мозку призводить до розвитку ОС. Головний мозок містить велику кількість поліненасичених жирних кислот, що легко окиснюються з утворенням токсичних похідних. Завдяки цьому відбувається активація каскаду реакцій, що викликають хаотичну (по типу некрозу при гострій ішемії), або запрограмовану (апоптоз при легкому і відстроченому пошкодженні) смерть клітини [5, 6]. Гіперпродукція АФК призводить до розвитку різноманітних порушень нейрональних функцій [6]. ОС тісно пов'язаний не лише з МС, а й з чисельними захворюваннями, у тому числі нейродегенеративними [7], так як мозок і, зокрема, гіпоталамус є центральним регулятором метаболічного гомеостазу і водночас важливою мішенню окисного стресу.

Можна припустити, що адекватне пригнічення процесів вільнорадикального окиснення може бути ефективним підходом до корекції порушених функцій при метаболічному синдромі і, зокрема, – мозкових. У хворих на МС та цереброваскулярну патологію клі-

нічно встановлено терапевтичну ефективність такого відомого антиоксидантного засобу, як мексидол [4].

Сьогодні перспективним шляхом корекції явищ оксидативного стресу є використання фіто- та апіпрепаратів. Адже вони завдяки вмісту біофлавоноїдів, каротиноїдів, есенціальних жирних кислот та ін. є природними антиоксидантами і легко вступають у метаболічні процеси в організмі та практично не викликають побічних реакцій, характерних для засобів синтетичного походження [8–10]. Прикладом цього є доведена висока антиоксидантна та органопротекторна активність ресвератролу, що є видом натурального фенолу, фітоалексином, який продукують деякі рослини у відповідь на вплив патогенів – бактерій або грибів. Він міститься у шкірці винограду, деяких фруктів, у какао, арахісі, різних рослинах, особливо в корінні Фаллопії Японської (Горця Гострокінцевого) [11]. Антиоксидантні властивості досліджені також і в маточного молочка [12]. Також відомо, що плоди горобини звичайної (*Sorbus aucuparia*) представляють собою сировину, яка містить у великих кількостях каротиноїди, рутин, аскорбінову кислоту, флавоноїди (похідні кверцетину та кемпферолу), ізомери кофеїлхінічних кислот, що забезпечують високий антиоксидантний потенціал цієї рослинної лікарської сировини [13, 14]. У дослідженні використані пропіленгліколеві екстракти плодів горобини звичайної та маточного молочка. Особливістю пропіленгліколевих екстрактів є їхня властивість утримувати як гідрофільні, так і гідрофобні речовини, і таким чином виявляти всі лікувальні властивості сировини [15].

Мета дослідження – визначити вплив ресвератролу та пропіленгліколевих екстрактів горобини та маточного молочка на перебіг процесів окиснення біологічних молекул, а також на активність систем антиоксидантного захисту та обмін оксиду азоту в неокортексі щурів з метаболічним синдромом.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на 34 білих щурах самцях лінії Вістар масою 180–220 г (вік 9–

10 тижнів), яких утримували в стандартних умовах віварію (температура повітря (22 ± 2) °C, світлий/темний цикл: 12/12 год). МС моделювали шляхом повної заміни питної води на 60 % розчин фруктози (Galam Ltd, Ізраїль) протягом 6 тижнів [16]. Упродовж наступних 2 тижнів на фоні високофруктозної дієти експериментальним тваринам 1 раз на добу внутрішньошлунково вводили досліджувані препарати. У ході експерименту щурів було розподілено на 5 груп: I – інтактні щури (пасивний контроль, очищена водопровідна вода + 1 % розчин крохмалю 1,5 мл/кг), $n = 6$; II – тварини з експериментальним МС (активний контроль, 60 % розчин фруктози + 1 % розчин крохмалю 1,5 мл/кг), $n = 6$; III – МС + ресвератрол («Евелор», Агетіс Сапліментс ЛТД, Кіпр), 20 мг/кг, $n = 8$; IV – МС + екстракт плодів горобини звичайної (ТОВ «НВК «Віларус», Україна), 1,5 мл/кг, $n = 7$; V – МС + екстракт маточного молочка (ТОВ «НВК «Віларус», Україна), 1,5 мл/кг, $n = 7$. Для отримання однорідної суспензії ресвератролу для внутрішньошлункового введення використано 1 % розчин крохмалю.

На 56 добу тварин виводили з експерименту шляхом декапітації. У корі великих півкуль мозку після гомогенізації за допомогою спектрофотометра СФ-56 вивчали активність процесів вільнорадикального окиснення біологічних молекул, стан системи антиоксидантного захисту та обмін оксиду азоту.

Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у тканині неокортексу визначали за вмістом продукту процесів пероксидації – малонового діальдегіду (МДА) [17, 18]. Інтенсивність процесів окисної модифікації білка (ОМБ) оцінювали за накопиченням ранніх маркерів деструкції білкових молекул – альдегідфенілгідразонів (АФГ) та пізніх маркерів – кетонфенілгідразонів (КФГ) [19]. Про стан системи антиоксидантного захисту організму свідчила активність ключового ферменту – супероксиддисмутази (СОД) [21]. Процеси обміну оксиду азоту (NO) оцінювали за сумарним рівнем нітритів і нітратів (NO_x) [20–22].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft, версія 2006. Математична обробка включала розрахунки середнього арифметичного значення (M), похибки середнього ($\pm m$), вірогідність різниці середніх арифметичних (p). Статистичні відмінності між групами порівняння визначали за допомогою непараметричного U- критерію Манна-Уїтні.

Усі експериментальні дослідження на тваринах проводили відповідно до загальноприйнятих біоетичних норм з дотриманням відповідних правил ICH/GLP, відповідно до законодавства України (Закон України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження»), правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою науковою метою (Strasbourg, 1986).

Результати та їх обговорення. Згідно з отриманими результатами, формування та перебіг метаболічного синдрому в щурів, ініційованого високофруктозною дієтою, супроводжувалися активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у клітинах

кори великих півкуль головного мозку. Свідченням цього було зростання рівнів МДА, АФГ і КФГ на 131,3 % (p < 0,01), 80,8 % (p < 0,05) та 170,6 % (p < 0,01) відповідно до аналогічного показника групи інтактних тварин (таблиця).

Водночас на фоні активації процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білка в щурів з метаболічним синдромом відбувалося зниження на 50,5 % (p < 0,05) активності СОД та зростання на 64,7 % (p < 0,01) умісту стабільних метаболітів оксиду азоту (таблиця).

Встановлено, що курсове, протягом 14 діб, внутрішньошлункове введення ресвератролу в дозі 20 мг/кг супроводжувалося зменшенням проявів оксидативної напруги в неокортексі, що проявлялося зниженням концентрації МДА, АФГ та КФГ на 33,6 % (p < 0,05), 36,2 % (p < 0,05) та 53,3 % (p < 0,05) відповідно. Одночасно відмічали й зниження на 46,9 % (p < 0,05) умісту стабільних метаболітів оксиду азоту. Характерно, що дані явища не супроводжувалися змінами активності СОД (таблиця).

Уведення пропіленгліколевого екстракту плодів горобини звичайної

Таблиця

Уміст продуктів окисної модифікації білка, малонового діальдегіду, стабільних метаболітів оксиду азоту та активність СОД у неокортексі щурів за умов експериментального метаболічного синдрому та застосування ресвератролу, пропіленгліколевих екстрактів плодів горобини звичайної та маточного молочка

Експериментальна група	СОД, од акт. /мг білка	МДА, нмоль/ мг білка	АФГ, у. о./ г білка	КФГ, у. о./ г білка	NO _x , мкмоль/л
Метаболічний синдром (контроль), n = 6	0,530 ± 0,076*	9,990 ± 1,135**	0,470 ± 0,022*	0,920 ± 0,060**	18,040 ± 1,794**
Інтактні тварини (вода), n = 6	1,070 ± 0,169	4,320 ± 0,519	0,260 ± 0,046	0,340 ± 0,046	10,950 ± 0,298
Метаболічний синдром + ресвератрол 20 мг/кг, n = 8	0,500 ± 0,105	6,630 ± 0,641#	0,300 ± 0,044#	0,430 ± 0,071##	9,580 ± 1,035#
Метаболічний синдром + екстракт плодів горобини звичайної + 1,5 мл/кг, n = 7	2,040 ± 0,394#	6,170 ± 0,958#	0,270 ± 0,035#	0,370 ± 0,057##	12,260 ± 0,327##
Метаболічний синдром + маточне молочко + 1,5 мл/кг, n = 7	2,410 ± 0,386##	4,930 ± 0,870#	0,260 ± 0,034##	0,410 ± 0,052##	12,360 ± 0,605##

Примітка. *p < 0,05, **p < 0,01 до показників групи інтактних тварин,

#p < 0,05, ##p < 0,01 до показників тварин групи контролю.

(1,5 мл/кг) також сприяло пригніченню інтенсивності проявів оксидативного стресу в корі великих півкуль тварин з метаболічним синдромом. Так, використання цього фітотерапевтичного засобу супроводжувалося суттєвим зниженням у 1,4 разу ($p < 0,05$) концентрації МДА, а також у 1,4 разу ($p < 0,05$) та 1,6 разу ($p < 0,01$) рівнів ранніх та пізніх маркерів ОМБ. При цьому вміст NO_x на 32 % ($p < 0,01$) був нижчим за значення показника тварин групи активного контролю. Водночас активність СОД у неокортексі за даних умов експерименту зростала в 3,85 разу ($p < 0,05$).

Подібні зміни показників маркерів ліпопероксидації, окисної модифікації білка та стабільних метаболітів NO були зафіксовані й у групі тварин, що отримували пропіленгліколевий екстракт маточного молочка. Так, рівні МДА, АФГ, КФГ і NO_x на 50,6 % ($p < 0,05$), 41,8 % ($p < 0,05$), 55,4 % ($p < 0,05$) та 31,5 % ($p < 0,01$) відповідно були нижчими від значень групи тварин з метаболічним синдромом. При цьому активність СОД у цій групі зростала в 4,60 разу ($p < 0,01$).

Таким чином, перебіг метаболічного синдрому, індукованого високофруктозною дієтою, сприяє розвитку окисної напруги в нейронах неокортексу щурів, яка виявляється збільшенням вмісту продуктів ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білка, метаболізму оксиду азоту на фоні зниження активності системи антиоксидантного захисту й співпадають з результатами інших дослідників [23]. Найімовірнішим шляхом розвитку оксидативного стресу за умов високофруктозної дієти можуть бути процеси глікації (реакція Майяра) – неензиматичне глікозильовання, у яких карбонільні групи редуруючих вуглеводів взаємодіють з аміногрупами біомолекул. Глікацію вважають однією з імовірних причин різноманітних ускладнень та швидкого старіння. Одночасно, добре відомо, що фруктоза є більш сильним відновником і активніше вступає в реакції глікації, ніж глюкоза [24]. Характерно, що курсове внутрішньощлункове введення ресвератролу, а

також пропіленгліколевих екстрактів горобини звичайної та маточного молочка співставно знижує прояви оксидативної напруги, що виникають у тканинах неокортексу внаслідок перебігу даної моделі метаболічного синдрому. Водночас характерною рисою для пропіленгліколевих екстрактів маточного молочка та плодів горобини звичайної на відміну від ресвератролу була наявність впливу на активність одного з ключових ферментів системи антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази. При цьому вплив екстракту плодів горобини звичайної може бути опосередкований наявністю в її плодах природних антиоксидантів: флавонолів, антоціанів, β -каротину та амігдаліну, здатних нівелювати активність вільних радикалів [25]. Також більш ранніми дослідженнями на інших експериментальних моделях була встановлена активність препаратів маточного молочка, яка асоціювалася зі зменшенням концентрації супероксид-аніона, гідроксильних радикалів та малонового діальдегіду, зростанням рівнів відновленого глутатіону, підвищенням активності глутатіон-S-трансферази, глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази [26–28]. Крім того, пілотні клінічні дослідження показали, що в пацієнтів з цукровим діабетом II типу окрім антиоксидантних ефектів застосування маточного молочка сприяє також поліпшенню показників глікемічного контролю (рівню глюкози, глікозильованого гемоглобіну, інсуліну) [29]. Слід відмітити, що встановлені нами високі антирадикальні властивості природного поліфенольного фітоалексину – ресвератролу за умов індукованого фруктозою метаболічного синдрому на тлі відсутності впливу на СОД не повною мірою відповідають результатам інших досліджень, у яких відмічено зростання активності цього важливого ферменту системи антиоксидантного захисту [30, 31]. Дані відмінності можуть бути пов'язані з різними чинниками, зокрема, з перебігом відтвореної патологічної моделі, і потребують подальшого вивчення.

Висновки

1. Моделювання експериментального еквіваленту метаболічного синдрому в щурів шляхом тривалої високофруктозної дієти супроводжується розвитком оксидативного стресу в неокортексі та призводить до гіперпродукції продуктів ПОЛ, ОМБ та стабільних метаболітів оксиду азоту на фоні пригнічення системи антиоксидантного захисту.

2. Курсове призначення ресвератролу та пропіленгліколевих екстрактів плодів горобини звичайної та маточного молочка тваринам з індукованим фруктозою метаболічним синдромом сприяє зменшенню активності реакцій вільнорадикального окиснення й супроводжується активацією антиоксидантної системи в корі головного мозку різного ступеня вираженості.

1. *Bonomini F.* Metabolic Syndrome, Aging and Involvement of Oxidative Stress / F. Bonomini, L. F. Rodella, R. Rezzani // *Aging and Disease*. – 2015. – V. 6, № 2. – P. 109–120.
2. *Королева Е. Ф.* Состояние углеводного и липидного обмена при метаболическом синдроме: автореф. дисс. на соискание научн. степени канд. биол. наук : спец. 03.01.04 «Биохимия» / Королева Елена Федоровна; Нижегородская государственная медицинская академия. – Нижний Новгород, 2011. – 25 с.
3. *Васильева Л. В.* Оксидативный стресс, инсулинорезистентность и уровень лептина у больных ИБС с метаболическим синдромом / Л. В. Васильева, А. В. Донцов // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2010. – Т. XVII, № 2 – С. 79.
4. *Танашян М. М.* Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению / М. М. Танашян, О. В. Лагода, К. В. Антонова // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2012. – № 11. – С. 21–26.
5. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? / M. C. Moreira, I. S. Pinto, A. A. Mourão [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – V. 6, № 234. – P. 1–11.
6. *Васенина Е. Е.* Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии / Е. Е. Васенина, О. С. Левин // *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. – 2013. – № 3–4. – С. 39–46.
7. *Dongsheng C.* Inflammatory cause of metabolic syndrome via brain stress and NF- κ B / C. Dongsheng, L. Tiewen // *Aging*. – 2012. – V. 4, № 2. – С. 98–115.
8. Антиоксидантные свойства лекарственных растений / Громова В. Ф., Шаповал Г. С., Миролюк И. Е. [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – Т. 42, № 1. – С. 26–29.
9. *Иванова В. Д.* Биологическая активность экстрактов из лекарственного растительного сырья / В. Д. Иванова, И. Л. Ясинская // *Материалы I Междун. научн. конференции: «Лекарственные растения: фундаментальные и прикладные проблемы»*. – 2013, г. Новосибирск, 21–22 мая 2013 г. – С. 381–383.
10. Флавоноиды лекарственных растений: прогноз антиоксидантной активности [Электронный ресурс] / В. А. Куркин, В. В. Поройков, А. В. Куркина [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 2 (часть 2). – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23252>.
11. *Казаков Ю. М.* Місце евелору (ресвератролу) у антиоксидантній терапії / Ю. М. Казаков, Н. І. Чекаліна, Є. Є. Петров // *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. – 2013. – Т. 13, № 4 (44). – С. 236–242.
12. Antioxidant properties of enzymatic hydrolysates from royal jelly / T. Nagai, R. Inoue, N. Suzuki [et al.] // *J. Med. Food*. – 2006. – V. 9, № 3. – P. 363–367.
13. *Gil-Izquierdo A.* Identification and quantitation of flavonols in rowanberry (*Sorbus aucuparia* L.) juice / A. Gil-Izquierdo, A. Mellenthin // *Eur. Food Res. Technol.* – 2001. – V. 213. – P. 12–17.
14. Каротиноиды, хлорогеновые кислоты и другие природные соединения плодов рябины / И. А. Гостищев, В. И. Дейнека, И. П. Анисимович [и др.] // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Естественные науки*. – 2010. – № 3 (74). – С. 83–92.
15. *Камаева С. С.* Выбор концентрации пропиленгликоля в пероральной лекарственной форме / С. С. Камаева, Г. Ю. Меркурьева, Д. В. Степанов // *Здоровье – основа человеческого потенциала – проблемы и пути их решения*. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 986–987.
16. Impact of early fructose intake on metabolic profile and aerobic capacity of rats [Электронный ресурс] / A. C. Ghezzi, L. T. Cambri, C. Ribeiro [et al.] // *Lipids in Health and Disease*. – 2011. – V. 10, № 3. – Режим доступа до журн.: <http://www.lipidworld.com/content/10/1/3>.
17. *Андреева Л. И.* Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л. И. Андреева, Л. А. Кожемякин, А. А. Кишкун // *Лаб. дело*. – 1988. – № 11. – С. 41–46.
18. *Коган В. С.* Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов / В. С. Коган, О. Н. Орлов, Л. Л. Прилипко. – Москва : Медицина, 1988. – 287 с.
19. *Беленичев И. Ф.* Роль окислительной модификации белков в когнитивно-мнестических нарушениях у крыс, подвергшихся острому иммобилизационному стрессу / И. Ф. Беленичев, С. В. Павлов // *Запорожский медицинский журнал*. – 2005. – № 3 (30). – С. 125.

20. Чевари С. Роль супероксиддисмутази в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале / С. Чевари, И. Чаба, Й. Секей // Лаб. дело. – 1988. – № 11. – С. 678–681.
21. Поливода С. М. Спосіб визначення оксиду азоту / С. М. Поливода, О. О. Черепок, О. В. Войтович // Промислова власність. – 2001. – № 7. – С. 36.
22. Тиол-дисульфидное равновесие – определяющий фактор резистентности нейронов к нитрозирующему стрессу в условиях ишемии мозга / Колесник Ю. М., Чекман И. С., Беленичев И. Ф. [и др.] // Журнал НАМН України. – 2013. – Т. 19, №1. – С. 3–11.
23. Raza H. Increased oxidative stress and mitochondrial dysfunction in zucker diabetic rat liver and brain / H. Raza, A. John, F. C. Howarth // Cell. Physiol. Biochem. – 2015. – V. 35, № 3. – P. 1241–1251.
24. Лозінська Л. М. Фруктоза як фактор розвитку карбонільного і оксидативного стресів та прискороного старіння дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* / Л. М. Лозінська, Г. М. Семчишин // Укр. біохім. журн. – 2011. – Т. 83, № 4. – С. 67–76.
25. Aladedunye F. Phenolic extracts from *Sorbus aucuparia* (L.) and *Malus baccata* (L.) berries: antioxidant activity and performance in rapeseed oil during frying and storage / F. Aladedunye, B. Matthäus // Food Chem. – 2014. – V. 15 (159). – P. 273–281.
26. Royal jelly modulates oxidative stress and apoptosis in liver and kidneys of rats treated with cisplatin [Електронний ресурс] / A. Karadeniz, N. Simsek, E. Karakus [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2011. – V. 2011:981793. – Режим доступу: doi: 10.1155/2011/981793.
27. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats / K. S. Azab, M. Bashandy, M. Salem [et al.] // N. Am. J. Med. Sci. – 2011. – V. 3, № 6. – P. 268–276.
28. Royal jelly peptides inhibit lipid peroxidation *in vitro* and *in vivo* / H. Guo, A. Ekusa, K. Iwai [et al.] // J. Nutr. Sci. Vitaminol. – 2008. – V. 54, № 3. – P. 191–195.
29. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: a randomized clinical trial / S. Pourmoradian, R. Mahdavi, M. Mobasseri [et al.] // Chin. J. Integr. Med. – 2014. – V. 20, № 5. – P. 347–352.
30. Resveratrol attenuates oxidative damage and ameliorates cognitive impairment in the brain of senescence-accelerated mice / G. S. Liu, Z. S. Zhang, B. Yang, W. He // Life Sci. – 2012. – V. 9, № 17–18. – P. 872–877.
31. Effects of resveratrol on morphology and oxidative stress of brain tissues in aging mice / Y. Cui, B. Zhang, R. Zhang [et al.] // Wei Sheng Yan Jiu. – 2013. – V. 42, № 6. – P. 995–998, 1003.

Н. О. Мархонь, В. І. Жилюк, В. Й. Мамчур, А. Е. Левих
Стан процесів вільнорадикального окиснення у неокортексі щурів з метаболічним синдромом за умов застосування ресвератролу, пропіленгліколевих екстрактів горобини та маточного молочка

Мета дослідження – визначити вплив ресвератролу та пропіленгліколевих екстрактів (ПГЕ) горобини й маточного молочка на перебіг процесів окиснення біологічних молекул, а також на активність систем антиоксидантного захисту та обмін оксиду азоту в неокортексі щурів з метаболічним синдромом.

Дослідження проводили на білих щурах самцях лінії Вістар з метаболічним синдромом, індукованим високофруктозною дієтою (60 % розчин фруктози протягом 56 діб). Дослідні засоби (ресвератрол, 20 мг/кг, n = 8 та ПГЕ горобини, 1,5 мл/кг, n = 7 і маточного молочка, 1,5 мл/кг, n = 7) вводили внутрішньошлунково впродовж 14 останніх днів експерименту 1 раз на 1 добу. Спектрофотометрично в гомогенатах неокортексу визначали активність супероксиддисмутази (СОД), а також вміст малонового діальдегіду (МДА), альдегідфенілгідразонів (АФГ), кетонфенілгідразонів (КФГ) та сумарний рівень нітритів і нітратів (NO_x).

Встановлено, що високофруктозна дієта сприяла збільшенню на 131,3 % (p < 0,01), 80,8 % (p < 0,05), 170,6 % (p < 0,01) та 64,7 % (p < 0,01) рівнів МДА, АФГ, КФГ та NO_x, а також зниженню на 50,5 % (p < 0,05) активності СОД у неокортексі. Курсове введення ресвератролу в дозі 20 мг/кг призводило до зниження рівнів МДА, АФГ, КФГ і NO_x на 33,6 % (p < 0,05), 36,2 % (p < 0,05), 53,3 % (p < 0,05) та 46,9 % (p < 0,05) відповідно, хоча і не супроводжувалося виразними змінами активності СОД. Використання ПГЕ горобини звичайної та маточного молочка призводило до суттєвого зниження в 1,40 та 1,51 разу (p < 0,05) відповідно вмісту МДА, а також у 1,40 разу (p < 0,05) та 1,6 разу (p < 0,01) рівнів ранніх та пізніх маркерів ОМБ і в 1,32 разу – NO_x (p < 0,01). При цьому активність СОД у неокортексі за даних умов експерименту зростала в 3,85 разу (p < 0,05) при використанні ПГЕ горобини та в 4,60 разу (p < 0,01) при введенні ПГЕ маточного молочка.

Таким чином, ресвератрол, а також ПГЕ горобини звичайної та ПГЕ маточного молочка виразно пригнічують прояви оксидативного стресу, що виникають внаслідок перебігу метаболічного синдрому. Суттєве зниження вмісту МДА, АФГ та КФГ на тлі відсутності впливу на активність СОД за умов введення ресвератролу може свідчити про наявність власних високих антирадикальних властивостей цього природного фітоалексину.

Ключові слова: метаболічний синдром, перекисне окиснення ліпідів, окисна модифікація білка, супероксиддисмутаза, стабільні метаболіти оксиду азоту, ресвератрол, пропіленгліколеві екстракти, горобина, маточне молочко

Н. А. Мархонь, В. И. Жилюк, В. И. Мамчур, А. Э. Левых

Состояние процессов свободнорадикального окисления в неокортексе крыс с метаболическим синдромом в условиях применения ресвератрола, пропиленгликолевых экстрактов рябины и маточного молочка

Цель исследования – определить влияние ресвератрола и пропиленгликолевых экстрактов (ПГЭ) рябины и маточного молочка на процессы окисления биологических молекул, а также на активность систем антиоксидантной защиты и обмен оксида азота в неокортексе крыс с метаболическим синдромом.

Исследования проводили на белых крысах линии Вистар с метаболическим синдромом, индуцированным высокофруктозной диетой (60 % раствор фруктозы в течение 56 суток). Исследуемые средства (ресвератрол, 20 мг/кг, $n = 8$ и ПГЭ рябины, 1,5 мл/кг, $n = 7$ и маточного молочка, 1,5 мл/кг, $n = 7$) вводили внутривентрикулярно в течение 14 последних дней эксперимента 1 раз в сутки. Спектрофотометрически в гомогенатах неокортекса определяли активность супероксиддисмутазы (СОД), а также содержание малонового диальдегида (МДА), альдегидфенилгидразонов (АФГ), кетонфенилгидразонов (КФГ) и суммарный уровень нитритов и нитратов (NO_x).

Установлено, что высокофруктозная диета способствовала увеличению на 131,3 % ($p < 0,01$), 80,8 % ($p < 0,05$), 170,6 % ($p < 0,01$) и 64,7 % ($p < 0,01$) уровней МДА, АФГ, КФГ и NO_x , а также снижению на 50,5 % ($p < 0,05$) активности СОД в неокортексе. При этом курсовое введение ресвератрола в дозе 20 мг/кг приводило к снижению уровней МДА, АФГ, КФГ и NO_x на 33,6 % ($p < 0,05$), 36,2 % ($p < 0,05$), 53,3 % ($p < 0,05$) и 46,9 % ($p < 0,05$) соответственно, хотя и не сопровождалось выразительными изменениями активности СОД. Применение ПГЭ рябины обыкновенной и маточного молочка приводило к существенному снижению в 1,40 и 1,51 раза ($p < 0,05$) соответственно содержания МДА, а также в 1,40 раза ($p < 0,05$) и 1,60 ($p < 0,01$) раза уровней ранних и поздних маркеров ОМБ и в 1,32 раза – NO_x ($p < 0,01$). При этом активность СОД в неокортексе, при данных условиях эксперимента, возрастала в 3,85 раза ($p < 0,05$) при использовании ПГЭ рябины и в 4,60 раза ($p < 0,01$) при введении ПГЭ маточного молочка.

Таким образом, ресвератрол, а также ПГЭ рябины обыкновенной и маточного молочка уменьшают проявления оксидативного стресса, возникающие вследствие метаболического синдрома. Существенное снижение содержания МДА, АФГ и КФГ на фоне отсутствия влияния на активность СОД при введении ресвератрола может свидетельствовать о наличии собственных высоких антирадикальных свойств этого фитоалексина.

Ключевые слова: метаболический синдром, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белка, супероксиддисмутазы, стабильные метаболиты оксида азота, ресвератрол, пропиленгликолевые экстракты, рябина, маточное молочко

Н. О. Markhon, V. I. Zhylyuk, V. I. Mamchur, A. E. Lievykh

State of free radical oxidation in neocortex of rats with metabolic syndrome under administration of resveratrol, propylene glycol extracts of ashberry and royal jelly

The aim of the study was to determine the influence of resveratrol and propylene glycol extracts (PGE) of ashberry and royal jelly on the course of oxidative processes of biological molecules, the activity of antioxidant protection and metabolism of nitric oxide in the neocortex of rats with metabolic syndrome.

The study was conducted on white male Wistar rats with metabolic syndrome induced by high-fructose diet (60 % fructose solution during 56 days). Experimental drugs (Resveratrol 20 mg/kg, $n = 8$ and PGE of ashberry, 1,5 ml/kg, $n = 7$ and PGE royal jelly, 1,5 ml/kg, $n = 7$) were administered intragastrically during the last 14 days once a day. Superoxide dismutase (SOD) activity and the contents of malonic dialdehyde (MDA), aldehydephenylhydrazones (APH), ketophenylhydrazones (KPH) and total level of nitrite and nitrate (NO_x) in homogenates of neocortex were determined by spectrophotometric assays.

It was established that high-fructose diet contributed to increase of MDA, APH, KPH and NO_x levels by 131,3 % ($p < 0,01$), 80,8 % ($p < 0,05$), 170,6 % ($p < 0,01$) and 64,7 % ($p < 0,01$), and reduction of SOD activity by 50,5 % ($p < 0,05$) in neocortex. Course administration of resveratrol 20 mg/kg reduced MDA, APH, KPH and NO_x levels by 33,6 % ($p < 0,05$), 36,2 % ($p < 0,05$), 53,3 % ($p < 0,05$) and 46,9 % ($p < 0,05$) respectively, although it was not accompanied by expressed changes of SOD activity. Usage of PGE of ashberry and royal jelly resulted to a significant 1,40-fold and 1,51-fold ($p < 0,05$) reduction of MDA level, 1,40-fold ($p < 0,05$) and 1,60-fold ($p < 0,01$) reduction of early and late markers of oxidative modification of proteins, and 1,32-fold ($p < 0,01$) reduction of NO_x . Under these experimental conditions SOD activity in neocortex was increased by 3,85 times ($p < 0,05$) in case of PGE of ashberry administration and by 4,60 times ($p < 0,01$) in case of PGE of royal jelly administration.

Thus, resveratrol, PGE of ashberry and PGE of royal jelly significantly inhibit the manifestations of oxidative stress resulting from metabolic syndrome. Considerable reduction of MDA, APH and KPH along with the lack of influence on SOD activity under condition of resveratrol administration may be the evidence of own high antiradical properties of this natural phytoalexin.

Key words: metabolic syndrome, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, superoxide dismutase, stable nitric oxide metabolites, resveratrol, propylene glycol extracts, ashberry, royal jelly

Надійшла: 11 січня 2016 р.

Контактна особа: Мархонь Наталя Олександрівна, викладач, кафедра медичної біології, фармакогнозії та ботаніки, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», б. 9, вул. Володимирова Вернадського, м. Дніпропетровськ, 49044. Тел.: + 38 0 56 713 55 53. Електронна пошта: tanana@i.ua.