

## ВСТАНОВЛЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУБСТАНЦІЇ АРОНІЇ ГІДРОФІЛЬНОЇ НА МОДЕЛІ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ В ЩУРІВ

Д.В. Семенів

*Івано-Франківський національний медичний університет*

### Вступ

Серцево-судинна патологія посідає одне з провідних місць в структурі сучасної захворюваності. Щороку в світі реєструють понад 50 мільйонів летальних випадків, які є наслідком захворювань міокарду [3]. В Україні серцево-судинна патологія складає 70% від загальної кількості захворювань [15].

Відомо, що в розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, аритмії сприяє багато чинників, але одним з найважливіших є емоційний стрес [1, 3, 4, 5, 7]. При стресі підвищується активність гіпоталамо-гіпо-фізарно-наднирничкової системи та зростає синтез кортизолу. З цим пов'язані наступні патологічні реакції: симпато-адреналова активація та вазоконстрикція, підвищення агрегації тромбоцитів та частоти серцевих скорочень [14, 15, 16]. Підвищений рівень кортизола також сприяє пошкодженню артерій, в тому числі вінцевих, розвитку атеросклеротичних процесів [3, 7]. Все це здатне спровокувати активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та виникнення кардіоваскулярної патології.

Сучасні лікарські засоби, які використовуються для лікування серцево-судинних захворювань, спричинених стресом, не завжди ефективні, оскільки впливають не на всі патогенетичні ланки захворювання, та здебільшого мають низку серйозних побічних ефектів [14, 15, 16]. Тому існує значна потреба в безпечних та ефективних препаратах, здатних впливати саме на стрес-індуковані серцево-судинні патології. Їх розробка та дослідження є актуальними. Враховуючи це, а також дані літератури, перспективним є дослідження кардіопротекторних властивостей такої рослини як аронія чорноплідна, досвід застосування якої в медичній практиці відомий при лікуванні атеросклерозу, артеріальної гіпертензії завдяки багатому комплексу її БАР, що включає велику кількість каротиноїдів, ретиноїдів, фенолових сполук (антоці-

анідини, флавоноїди, дубильні речовини, ін.), вітамінів, органічних і жирних кислот, мікро- і макроелементів, фосфоліпідів тощо. Також було доведено зв'язок антиоксидантного ефекту екстракту плодів аронії з фактором кардіоваскулярного ризику [8].

Такий різноманітний комплекс БАР, притаманний аронії чорноплідній, яка характеризується у зв'язку з цим різноспрямованими фармакологічними властивостями. БАР, що містяться в зазначеній рослині, забезпечують виражену протизапальну, антиоксидантну, анаболічну, мембраностабілізуючу дію. Також в попередніх дослідженнях на моделі адреналінового міокардиту в щурів були доведені кардіопротекторні властивості субстанції аронії гідрофільної.

Отже, фітохімічний склад аронії чорноплідної може потенційно забезпечити нормалізацію порушень при ураженні тканини міокарду, знижуючи запальну реакцію, поліпшуючи мікроциркуляцію в ураженій ділянці, тощо.

У зв'язку з цим було цікаво вивчити кардіопротекторну активність нової субстанції аронії чорноплідної – субстанції аронії гідрофільної (САГ) на моделі іммобілізаційного стресу у щурів [3, 14].

**Метою** дослідження стало експериментальне вивчення впливу субстанції аронії гідрофільної на стан серцево-судинної системи експериментальних тварин в умовах стресу.

### Матеріали та методи дослідження

Кардіопротекторну активність субстанції аронії гідрофільної досліджували на 20 білих безпородних щурах-самцях масою 200-230 г на моделі іммобілізаційного стресу [3, 14]. В якості препарату порівняння був обран кверцетин виробництва ЗАТ НВЦ “Борщівського хіміко-фармацевтичного заводу” (м. Київ). Всі тварини були розділені на 4 групи по 5 голів у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини з патологією, ліковані САГ у дозі 2 мл/кг (доза, яка встановлена в попередніх дослідах за антирадикальними та мембранопротекторними, кардіопротекторними властивостями); 4 група – тварини з патологією, ліковані кверцетином у дозі 5 мг/кг (умовно-терапевтична доза за кардіопротекторними властивостями) [10]. Кверцетин і САГ вводили внутрішньошлунково в профілактичному режимі протягом 5 діб. Результати дослідження наведені у таблицях 1-2.

Модель нервово-м'язового напруження за Сельє відтворювали шляхом іммобілізації тварин на операційному столику на спині, атравматично фіксуючи їх за кінцівки. Тривалість іммобілізації

складала 3 години. Дослідження проводили через 2 години після завершення дії стресогенного чиннику [3].

Стан серцево-судинної системи щурів та кардіопротекторну дію препаратів оцінювали за активністю лактатдегідрогенази (ЛДГ) згідно інструкції, що надається до набору фірми Labsystem", вмістом глікогену в сироватці крові за методом М.І. Прохорової, рівнем ТБК-активних продуктів (метод І.Д. Стальної та Т.Г. Гаришвілі) та відновленого глутатіону (ВГ) в гомогенаті міокарду тварин (за реакцією з реактивом Елмана) [6].

Функціональний стан серцевого м'язу оцінювали за показниками ЕКГ (ЧСС, амплітуда зубців R, P, T, інтервали PQ, QRS, QT, систолічний показник). ЕКГ реєстрували у II стандартному відведенні на електрокардіографі ЕКІТ-ОЗ М2 через 2 години після завершення дії стресорного чиннику. Далі щурів виводили з експерименту в умовах евтаназії, вилучали серце, брали кров та проводили біохімічні дослідження.

Статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм t Ст'юдента [9].

#### Отримані результати та їх обговорення

Отримані експериментальні дані наведено в табл. 1 і 2.

Таблиця 1

#### Вплив субстанції аронії гідрофільної на електрокардіографічні показники функціонального стану міокарда на моделі іммобілізаційного стресу в щурів (n=5)

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	САГ, 2 мл/кг	Кверцетин, 5 мг/кг
RR, с	0,13±0,005	0,12±0,003	0,13±0,008	0,12±0,004
PQ, с	0,034±0,002	0,040±0,004*	0,014±0,002**	0,014±0,003**
QRS, с	0,014±0,001	0,025±0,002*	0,013±0,001**	0,014±0,001**
QT, с	0,032±0,004	0,064±0,009*	0,035±0,003**	0,035±0,006**
R, мВ	0,54±0,02	0,38±0,04*	0,45±0,0	0,40±0,05
P, мВ	0,13±0,003	0,04±0,005*	0,08±0,004**	0,08±0,001**
T, мВ	0,15±0,03	0,07±0,04	0,15±0,02	0,16±0,03
ЧСС, уд/хв	461,5±21,7	537,4±19,0*	463,0±11,8**	468,5±9,5**
СП	0,24±0,03	0,53±0,05*	0,28±0,02**	0,25±0,04**

**Примітка:** \* – відхилення показника достовірно відносно інтактного контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно відносно контрольної патології,  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ . ЧСС – частота серцевих скорочень, СП – систолічний показник.

Аналіз результатів експерименту свідчить про те, що в групі контрольної патології спостерігались значні зміни показників ЕКГ (див. табл.1): порушення ритму серця (достовірно підвищення ЧСС в 1,2 рази порівняно з аналогічним показником в групі інтактних тварин), збільшення інтервалів PQ та QRS в середньому в 2 рази, зниження амплітуди зубців P та R в 1,4 та 3,3 рази відповідно. Ці зміни свідчать про порушення провідності міокарду, Систолічний показник у щурів групи контрольної патології збільшився в 2 рази порівняно з інтактним контролем, що свідчить про погіршення скоротливої функції міокарда. Всі ці зміни показників ЕКГ характерні для проявів гострого стресу в щурів [8].

Гострий стрес також супроводжувався порушенням окиснювального метаболізму: рівень ТБК-реактивних у гомогенаті міокарда збільшився в середньому в 3 рази (табл. 2). На тлі підвищення рівня ТБК-реактивних вміст ВГ знизився в 2,5 рази, що свідчить про виснаження глутатіонзберігаючої активності міокарда та розвиток дисбалансу ендогенної АОС у тварин групи контрольної патології. Рівень глікогену в сироватці крові цих щурів знизився в 1,2 рази, що можна пояснити різким збільшенням вивільнення адреналіну при стресі. Адреналін посилює розщеплення глікогену та призводить до виснаження енергетичних запасів міокарду.

Таблиця 2

#### Вплив субстанції аронії гідрофільної на біохімічні показники, які характеризують стан міокарда та системи ПОЛ/АОС при іммобілізаційному стресі у щурів (n=5)

Показники	Інтактний контроль	Контрольна патологія	САГ, 2 мл/кг	Кверцетин, 5 мг/кг
Гомогенат міокарда				
ТБК-активні продукти, мкмоль/г	27,5±3,90	95,4±5,55*	55,4±4,10**	50,6±4,15**
ВГ, мкмоль/г	6,10±0,53	2,45±0,44*	5,05±0,27	5,08±0,32
Сироватка крові				
ЛДГ, ммкат/л	4,40±0,54	9,23±0,60*	7,05±0,51**	7,25±0,42**
Глікоген, г/л	3,82±0,04	3,12±0,02*	3,60±0,03**	3,55±0,03**

**Примітка:** \* – відхилення достовірно відносно інтактного контролю,  $p < 0,05$ ; \*\* – відхилення достовірно відносно контрольної патології,  $p < 0,05$ .

Достовірно підвищення активності ЛДГ в 2 рази свідчить про підвищення потреби міокарда в енергії в умовах відносної недо-

статності процесу окислювального фосфорилування та мобілізацію резервних джерел енергії – шляхів утворення АТФ [16].

Застосування досліджуваних препаратів САГ і кверцетину сприяло нормалізації основних показників ЕКГ у щурів (табл.1). Так, при введенні досліджуваних препаратів ЧСС достовірно знизилась в 1,2 разу та не відрізнялась від ЧСС в групі інтактних щурів. В групі лікованих тварин відмічалось також достовірне зменшення інтервалів зубців ЕКГ: PQ, QRS та QT в 2,9, 1,9 та 2 разу та збільшення амплітуди зубців P та R в середньому в 2 рази. Обидва препарати протидіяли погіршенню скоротливої функції міокарда, про що нормалізація систолічного показника.

Кардіопротекторну дію препаратів підтверджує нормалізація біохімічних показників гомогенату міокарду та сироватці крові у щурів. Так, застосування досліджуваних препаратів САГ і кверцетину призводило до поліпшення стану ендогенної АОС: рівень ВГ збільшився в середньому в 2 рази. Вміст ТБК-активних продуктів під дією САГ вірогідно знизився в 1,7 разу, препарату порівняння кверцетину – в 1,9 разу, що свідчить про наявність антиоксидантних властивостей препаратів.

При введенні САГ і кверцетину в сироватці крові спостерігалось вірогідне підвищення рівню глікогену в середньому на 15% та зменшення підвищеної активності ЛДГ в середньому на 20% порівняно з аналогічними показниками в групі щурів контрольної патології. Ці зміни свідчать про збереження енерговмісного субстрату та меншу вираженість енергетично невігідного анаеробного шляху енергетичного обміну.

#### Висновки

1. На моделі іммобілізаційного стресу в щурів у досліджуваних препаратів доведена кардіопротекторна дія.
2. За антиоксидантною дією субстанція аронії гідрофільна не поступається препарату порівняння кверцетину, який є потужним антиоксидантом.
3. В умовах іммобілізаційного стресу в щурів досліджувані препарати однаковою мірою сприяють відновленню метаболічних процесів у міокарді.

#### Література

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданти и антигипоксанти в акушерстве (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами) / В.В. Абрамченко. – СПб.: ДЕАН, 2001. – 400 с.

2. Вигівська О.А. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину / О.А. Вишівська, І.С. Чекман, М.І. Загородний // Ліки. – 2004. – № 1/2. – С. 8-12.

3. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий / Т.Г. Вознесенская // Практикующему неврологу. – 2007. – №2 (12). – С. 43-49.

4. Выделение кортизола со слюной у больных артериальной гипертензией при стоматологическом стрессе / А.А. Подколзин, Г.В. Большаков, Д.В. Шаныгина, К.Г. Гуревич // Биомедицинский журнал. – 2001. – Т. 2, № 41. – С. 209-211.

5. Дмитренко С.А. Роль психоземонального стресса в развитии артериальной гипертензии / С.А. Дмитренко // Український медичний часопис. – 1999. – № 5 (13) IX-X. – С. 37-39.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / За ред. членкор. АМН України О.В. Стефанова. – Київ: Авіценна, 2001. – 528 с.

7. Зенков Н.К. Окислительный стресс / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.В. Меньшикова. – М.: Наука, 2001. – 342 с.

8. Зузук Б.М. Аронія чорноплідна – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot. Аналітичний огляд / Б.М. Зузук, Д.В. Семенів, Р.В. Куцик // Провізор. – 2007. – № 6. – С. 35-39.

9. Иванов Ю.И. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам / Ю.И. Иванов, Р.Н. Погорелюк – М.: Медицина, 1990. – 224 с.

10. Ковалёв В.Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) / В.Б. Ковалёв, В.В. Ковган, Е.Ю. Колчина // Український медичний альманах. – 1999. – Т.2, № 4. – С. 176-184.

11. Колчин Ю.Н. Применение блокатора 5-липоксигеназы кверцетина в остром периоде инфаркта миокарда / Ю.Н. Колчин, А.А. Мойбенко // Укр. кардіол. журн. – 1994. – № 4. – С. 31.

12. Машиковский М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машиковский. – [15-е изд., перераб., испр. и доп.]. – М.: Новая волна, 2008. – 1206 с.

13. Мойбенко А.А. Влияние блокатора липоксигеназы кверцетина на нарушение ритма у больных острым инфарктом миокарда / А.А. Мойбенко, Ю.Н. Колчин, В.В. Черноусова // Укр. кардіол. журн. – 1994. – № 4. – С. 83.

14. Особенности поражения органов-мишеней при стресс-индуцированной артериальной гипертензии / О.Н. Антропова, И.В. Осипова, Н.А. Лобанова, К.И. Шахматова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 2. – С. 77-80.

15. Шабалин А.В. Ассоциация терапии бета-блокатором с клинико-функциональными показателями у больных эссенциальной артериальной гипертензией / А.В. Шабалин, Е.Н. Гуляева, А.С. Криковцов // Consilium medicum. – 2005. – Т. 2, № 4. – С. 61-64.

16. Integrated effects of the vasodilating beta-blocker nebivolol on exercise performance, energy metabolism, cardiovascular and neurohormonal parameters in physically active patients with arterial hypertension / H.G. Predel, W. Mainke, W. Schillings [et al.] // J. Hum. Hypertens. – 2001. – Vol. 1, № 15 (10). – P. 715-721.



**Семенів Д.В.** *Встановлення кардіопротекторних властивостей субстанції аронії гідрофільної на моделі іммобілізаційного стресу в щурів.*

Відомо, що розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, аритмій сприяє багато чинників, але одним з найважливіших є емоційний стрес. Тому існує значна потреба в безпечних та ефективних препаратах, здатних впливати саме на стрес-індуковані серцево-судинні патології, зокрема препарати рослинного походження на основі аронії чорноплідної. Було проведено порівняльне експериментальне вивчення впливу субстанції аронії гідрофільної та препарату порівняння кверцетину на стан серцево-судинної системи в щурів в умовах іммобілізаційного стресу.

Згідно з результатами дослідження на моделі іммобілізаційного стресу препарати сприяють нормалізації показників ЕКГ та відновленню метаболічних процесів міокарда в умовах стресу.

**Ключові слова:** субстанція аронії гідрофільна, іммобілізаційний стрес, кардіопротекторна активність.

## Резюме

**Семенів Д.В.** *Установление кардиопротекторных свойств субстанции аронии гидрофильной на модели иммобилизационного стресса у крыс.*

Известно, что развитию артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аритмий способствует множество факторов, но одним из важнейших является эмоциональный стресс. Поэтому существует значительная потребность в безопасных и эффективных препаратах, способных оказывать влияние именно на стресс-индуцированные сердечно-сосудистые патологии, в частности препараты растительного происхождения на основе аронии черноплодной. Было проведено сравнительное экспериментальное изучение влияния субстанции аронии гидрофильной и препарата сравнения кверцетина на состояние сердечно-сосудистой системы у крыс в условиях патологии. Согласно результатам исследования на модели иммобилизационного стресса препараты способствуют нормализации показателей ЭКГ и восстановлению метаболических процессов миокарда в условиях стресса.

**Ключевые слова:** субстанция аронии гидрофильная, иммобилизационный стресс, кардиопротекторная активность.

## Summary

**Semeniv D.V.** *Setting cardioprotective properties sub-station chokeberry on a model hydrophilic immobilization stress in rats.*

It is evident that development of arterial hypertension, ischemic disease of heart, arrhythmia depends of many factors. But one of the most important is the emotional stress. That is why there is a considerable necessity in safe and effective medicines, which can influence exactly at stress- induced cardiovascular pathologies including herbal based chokeberry Aronia. Conducted a comparative experimental study of the influence of chokeberry hydrophilic substance and drug comparison of quercetin on the cardiovascular system in rats under immobilization stress. According to a study on the immobilization stress model drugs promote normalization of the ECG and the restoration of metabolic processes in the myocardium under stress.

**Keywords:** chokeberry hydrophilic substance, immobilization stress cardioprotective activity.

*Рецензент: д.мед.н., проф. Л.В. Деримедвідь*

**ДИНАМІКА ГОСТРОТИ ЗОРУ ТА  
ТОВЩИНИ МАКУЛЯРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ  
ПРЕПАРАТУ «ВІЗІОБАЛАНС ОПТІ»  
В ЛІКУВАННІ МАКУЛЯРНОГО НАБРЯКУ  
ПРИ МІОПІЇ ВИСОКОГО СТУПЕНЯ**

**А.М. Сергієнко, Л.П. Тутченко, І.В. Козловська,  
О.В. Ткаченко, Х.М. Литвинчук**

*Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня  
«Центр мікрохірургії ока»*

## Вступ

На сьогоднішній день захворюваність на міопію сягає 25% від загальної популяції у цілому світі [1]. Міопія високого ступеня, прогресуюче захворювання, характеризується аномалією рефракції вище 6 діоптрій і осьовою довжиною очного яблука більше 26 мм [2]. Надмірна осьова довжина очного яблука призводить до механічного розтягування та витончення шарів сітківки та судинної оболонки. Результатом цього є розвиток хоріоретинальної дегенерації, яка супроводжується зниженням зорових функцій [3]. У 10%-35% випадків міопія високого ступеня ускладнюється утворенням задньої стафіломи, наявність якої призводить до розвитку макулярної патології, такої як, макулярний набряк, міопічний фовеошизис (ретиношизис) і макулярні дірки [4,5]. При міопії високого ступеня результатом перерозтягнення очного яблука є наявність тракційних компонентів та ріст хоріоїдальних неоваскулярних мембран [6]. Міопічний фовеошизис проявляється інtrarетинальним розщепленням переважно зовнішніх шарів сітківки та набряком в макулярній ділянці. Поширеність цього ускладнення варіює від 9% до 34% [5,6]. Припускають, що в основі захворювання лежать як дегенеративні зміни ретинальних структур, так і можлива тракція скловидного тіла в макулярній ділянці [7,8]. На сьогоднішній день немає єдиних принципів лікування патології макулярної ділянки при міопії високого ступеня. Оперативне лікування макулярних дірок та фовеошизису з видаленням внутрішньої пограничної мембрани при міопії високого ступеня може призводити до прогресування атрофії сітківки із зниженням