

УДК 577.126:57.042

А. Л. ЗАГАЙКО, О. А. КРАСИЛЬНИКОВА, А. Б. КРАВЧЕНКО, С. В. ЗАЙКА,  
Э. Л. ТОРЯНИК

Национальный фармацевтический университет

## ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ СЕМЯН ВИНОГРАДА

*Розвиток цукрового діабету (ЦД) негативно позначається на стані печінки, порушуючи обмін білків, амінокислот, жирів та інших речовин в гепатоцитах, що, у свою чергу, призводить до розвитку хронічних захворювань печінки. Метою роботи було вивчення ліпотропної, антиоксидантної активності концентрату поліфенолів з насіння винограду, а також його вплив на стан печінки на моделі ЦД1 і ЦД2. Концентрат поліфенолів з насіння винограду проявив антиоксидантну, ліпотропну і гепатопротекторну активність на обох експериментальних моделях. Однак більш виражену ліпотропну дію було показано на моделі ЦД2.*

**Ключові слова:** поліфеноли, цукровий діабет, фосфоліпіди, триацилгліцерини, холестерин, печінка.

Сахарный диабет (СД) — наиболее распространенное заболевание эндокринной системы, характеризующееся нарушением всех видов обмена веществ, и в первую очередь углеводного [1]. Больные сахарным диабетом того или иного типа часто страдают от разнообразных осложнений этого недуга, а также от сопутствующих заболеваний. Нередко при сахарном диабете развиваются различные заболевания печени [2].

Заболевания печени при сахарном диабете диагностируются как у больных сахарным диабетом первого типа, так и у лиц, страдающих инсулиннезависимым диабетом, однако характер поражения печени в этих случаях, как правило, разный [3, 4]. Развитие СД негативно сказывается на состоянии печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию хронических заболеваний печени [5]. В норме в состоянии натощак удерживается баланс между продукцией глюкозы печенью и ее утилизацией мышцами. После еды в ответ на повышение уровня глюкозы в крови возрастает концентрация инсулина. В норме инсулин стимулирует образование гликогена в печени и тормозит глюконеогенез и гликогенолиз. При резистентности печени к действию инсулина происходит переключение процессов метаболизма: усиливается синтез и секреция в кровь глюкозы, начинается распад гликогена, а его образование и накопление в печени угнетается. При инсулинорезистентности в скелетных мышцах

нарушаются поступление глюкозы и ее утилизация клеткой [6]. В клинических испытаниях СД 2 типа от 2 до 24% пациентов имели уровни печеночных ферментов, превышающие верхнюю границу нормы. Чаще всего такая клиническая ситуация была обусловлена жировой болезнью печени или хроническим гепатитом.

Одним из перспективных направлений современной фармакологии является использование биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения. В частности, интерес представляют пищевые концентраты из Винограда культурного, которые содержат полифенолы, проявляющие противовоспалительные, антиоксидантные, гепатопротекторные свойства, [7,8]. Для получения концентратов полифенолов винограда в Украине существует достаточная сырьевая база. Вышеназванные факторы стали предпосылкой для фармакологического изучения концентрата полифенолов из виноградных семян, что преследовало целью изучить влияние новой субстанции на состояние липидного обмена, а также показатели функционального состояния печени на модели СД1 и СД2.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Опыты по изучению гипогликемической, липотропной, антиоксидантной и гепатопротекторной активности проводили на белых беспородных крысах-самцах, возрастом 8-12 месяцев, масса 260-280 г, содержащихся на стандартном рационе вивария НФаУ.

СД1 у животных вызывали путем однократного внутрибрюшинного введения раствора стрептозотоцина (СТЦ) («Sigma», США) в 1 М цитратном буфере рН 4,5 в дозе 55 мг/кг массы тела [9]. Развитие диабета контролировали измерением уровня глюкозы и инсулина в сыворотке крови крыс. Диагноз «диабет» был поставлен после того, как уровень глюкозы в сыворотке крови, взятой натощак, было больше 14 ммоль/л. СД2 моделировали содержанием животных на диете с высоким уровнем фруктозы (60 г/ на 100 г диеты) в течение 60 дней [10]. Концентрат полифенолов виноградных семян вводили внутривентрикулярно. Доза фенольных соединений, 9 мг/100 г массы тела, была рассчитана на основе данных литературы [10].

После этого крысы были распределены на 6 экспериментальных групп по 7 крыс: 1-я группа — интактные животные; 2-я группа — животные с СД1; 3-я группа — животные с СД1, которые через 30 дней в течение 15 дней получали концентрат полифенолов; 4-я группа — животные, с СД2; 5-я группа — животные, с СД2, которые с 45 дня в течение 15 дней получали концентрат полифенолов; 6-я группа — животные, которые в течение 15 дней получали концентрат полифенолов.

После окончания эксперимента животных декапитировали. Кровь собирали для получения сыворотки. Печень перфузировали холодной средой выделения (0,25 М сахароза в 0,025 М трис-НCl, рН 7,5), гомогенизировали в гомогенизаторе Поттера из расчета 1 г печени в 2 мл среды выделения. Все манипуляции с животными проводили под хлоралозо-уретановым наркозом [11]. Содержание триацилглицеринов (ТГ) определяли по реакции формальдегида, кото-

рый образовался при окислении глицерина [12], с солянокислым фенолгидразином. Свободный глицерин образуется после омыления глицеридов с помощью щелочи. Содержание свободных жирных кислот (СЖК) определяли по реакции их медных солей с диэтилдитиокарбаматом [12].

Содержание холестерина (ОХС) определяли по реакции с хлорным железом (растворенным в ортофосфорной кислоте) [13]. В некоторых случаях концентрацию ОХС определяли с помощью стандартных ферментативных холестеролоксидазных наборов фирмы «Boehringer Mannheim Gmb diagnostica» (Германия). Концентрацию общих липидов определяли с помощью стандартного набора Eagle Diagnostics (США) — реакция с ванилиновым реактивом. Определение активности аланиаминотрансферазы (АЛТ), γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) проводили с использованием стандартных наборов реактивов. Статистическую обработку данных проводили с использованием вариационной статистики (ANOVA). P<0,05 — статистически достоверные различия.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из представленных данных, развитие экспериментального сахарного диабета сопровождается глубокими изменениями обмена липидов в печени животных, которое находит свое отражение в изменении уровня липидов в сыворотке крови.

Так нами было отмечено, что у животных с СД1 имеет место увеличение содержания ОЛ, ТГ, СЖК на 1,69; 1,86; 2,1 и 1,5 раза, соответственно (табл.1).

Таблица 1

### СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ВИНОГРАДНЫХ СЕМЯН НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С СД1 (M±M, N=7)

Показатель	Интакт	СД1	СД1+ПФ	ПФ
В ткани печени				
ОЛ, мг/г ткани	169,21±	251,12±	232,18±	165,61±
ХС, ммоль/г	17,78±2,05	16,67±2,62	17,82±3,87	17,43±1,95
ТГ, мг/г	6,17±0,17	13,29±1,21*	10,45±0,55*/**	6,53±0,78
СЖК, ммоль/г	4,13±0,57	6,93±0,45*	4,96±0,51**	4,17±0,38
ОФЛ, ммоль/г	42,67±2,05	24,78±2,62*	35,82±3,87*/**	41,74±3,01\
В сыворотке крови				

Продолжение Табл. 1

ОЛ, мг/мл	1,87±0,08	2,53±0,24*	2,13±0,43**	1,85±0,09
ХС, ммоль/л	5,72±0,34	6,31±0,80	5,88±0,48*/**	5,68±0,38
ТАГ, мг/мл	0,51±0,17	1,69±0,13*	0,95±0,09**	0,55±0,89
СЖК, ммоль/л	1,30±0,14	2,02±0,19*	1,57*/**±0,06	1,35±0,37
ОФЛ, ммоль/л	12,93±0,53	8,11±0,53*	9,23±0,49*/**	13,05±0,67

**Примечания:**

\* — отклонения достоверны относительно интактного контроля;

\*\* — отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

Содержание ФЛ в печени крыс при этом достоверно уменьшалось в 1,7 раза. Введение животным

изучаемого полифенольного концентрата привело к достоверному снижению данных показателей. Изменение метаболизма липидов в печени у животных с экспериментальным СД безусловно находит свое отражение в изменении содержания липидов сыворотки крови. Нами было показано, что у животных с СД1 повышается содержание ОЛ, по-видимому за

счет увеличения содержания ТГ, СЖК, тогда как содержание ОФЛ было достоверно ниже контроля (табл. 2). При этом содержание ХС в сыворотке крови достоверно не изменялось, что согласуется с данными литературы. В то же время, также наблюдалось увеличение активности целого ряда ферментов в сыворотке крови: АЛТ, ЩФ, ГГТП (табл. 2).

Таблица 2.

**ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ВИНОГРАДНЫХ СЕМЯН НА МОДЕЛИ СД1, (M±M, N=6)**

Показатель	Интакт	СД1	СД1+ПФ	ПФ
<b>В ткани печени</b>				
ТБК-АП, мкмоль/г	63,03±4,80	75,56±3,41*	69,23±5,28**	69,23±4,71**
ВГ, усл. ед.	44,85±4,38	32,73±2,83*	37,92±3,71**	48,48±2,19**
Каталаза, мкат/л	2,64±0,19	4,03±0,19	2,96±0,19**	2,50±0,26
<b>В сыворотке крови</b>				
АЛТ, ммоль/г*л	0,76±0,07	1,58±0,07*	1,26±0,09*/**	0,99±0,08*/**
ГГТП ммоль/г*л	3,09±0,21	6,45±0,75*	4,65±0,25*/**	3,99±0,28**
ЩФ, мкат/л	3,25±0,24	4,63±0,32*	3,98±0,12**	3,53±0,19**

**Примечания:**

\* — отклонения достоверны относительно интактного контроля;

\*\* — отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

Развитие экспериментального СД1 сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления. Так, в гомогенате печени отмечено увеличение содержания ТБК-реактивных продуктов (табл. 2), отмечено также снижение содержания восстановленного глутатиона и повышение активности каталазы, что свидетельствует о напряжении ферментативного звена ан-

тиоксидантной системы в данных экспериментальных условиях.

Известно, что выраженная декомпенсация углеводного обмена при сахарном диабете сопровождается транзиторными нарушениями липидного обмена, которые уменьшаются или даже нормализуются при полной компенсации диабета. Указанные взаимоотношения между

состоянием углеводного и липидного обмена чаще наблюдаются у больных сахарным диабетом типа 1. Так, компенсация углеводного обмена у больных сахарным диабетом типа 1 приводит почти к полной нормализации липидного обмена [14]. В тоже время, следует отметить, что после введения животным исследуемого полифенольного концентрата достоверно снизилась активность изученных ферментов в сыворотке крови, а также достоверно увеличился уровень восстановленного глутатиона, понизилась активность каталазы и содержание ТБК-реактантов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что изучаемая субстанция обладает ан-

тиоксидантной, гепатопротекторной и липотропной активностью у животных с экспериментальным СД1. Однако полной компенсации и нормализации показателей обнаружено не было, что, по-видимому, связано с тем, что высокий уровень глюкозы продолжил сохраняться на протяжении всего эксперимента, а полифенолы винограда не были достаточно эффективны на модели СД1.

Следующим этапом нашей работы было изучение особенности содержания липидов в печени и сыворотке животных с экспериментальным СД2. Полученные результаты представлены в табл. 3. Следует отметить, что при СД2 имеет место повышение ХС.

Таблица 3

**СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ДЕЙСТВИЯ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ВИНОГРАДНЫХ СЕМЯН НА СОДЕРЖАНИЕ ЛИПИДОВ В ПЕЧЕНИ И СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС С СД2 (M±M, N=7)**

Показатель	Интакт	СД2	СД2+ПФ	ПФ
<b>В ткани печени</b>				
ОЛ, мг/г ткани	171,71±	259,74±	162,11±	165,61±
ХС, ммоль/г	17,78±2,05	29,66±2,62*	19,82±3,87*/**	17,43±1,95
ТГ, мг/г	6,17±0,17	13,75±1,21*	8,45±0,55*/**	6,53±0,78
СЖК, ммоль/г	4,13±0,57	7,53±0,45*	4,74±0,51**	4,17±0,38
ОФЛ, ммоль/г	42,67±2,05	18,72±2,62*	32,83±3,87*/**	41,74±3,01\
<b>В сыворотке крови</b>				
ОЛ, мг/мл	1,87±0,08	2,63±0,24*	1,93±0,43**	1,85±0,09
ХС, ммоль/л	5,72±0,34	9,58±0,80*	7,75±0,48*/**	5,68±0,38
ТГ, мг/мл	0,51±0,17	1,54±0,13*	0,85±0,09**	0,55±0,89
СЖК, ммоль/л	1,30±0,14	3,79±0,19*	1,88*/**±0,06	1,35±0,37
ОФЛ, ммоль/л	12,93±0,53	8,22±0,53*	10,23±0,49*/**	13,05±0,67

**Примечания:**

\* — отклонения достоверны относительно интактного контроля;

\*\* — отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

Особенности липидного спектра при СД2 характеризуется «липидной триадой», которая включает увеличение концентрации ТГ, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и преобладание в крови мелких плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) фенотипа В при пограничных значениях ХС ЛПНП [15]. Такое состояние является следствием следующих событий: в результате инсулинорезистентности и недостаточной секре-

ции инсулина нарушается постпрандиальная регуляция липидов, повышается уровень свободных жирных кислот (СЖК) в крови, увеличивается выработка ЛОНП печенью и снижается их гидролиз липопротеинлипазой, что приводит к росту количества богатых ТГ циркулирующих липопротеидных частиц. Вторично снижается концентрация ХС ЛПВП из-за повышенного переноса эфиров ХС из ЛПВП в ЛОНП и хиломикроны в обмен на ТГ [16].

Особенностями дислипидемии при СД 2 типа также являются преобладание гипертриглицеридемии и снижение уровня холестерина ЛПВП [17]. В условиях инсулинорезистентности адипоциты становятся нечувствительными к антилипидическому эффекту инсулина. Весь каскад метаболических нарушений начинается с избыточного поступления в кровоток образовавшихся в результате липолиза незэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Помимо усугубления инсулинорезистентности и нарушений в секреции инсулина с данным субстратом связан избыточный синтез ТГ в печени. НЭЖК также стимулируют синтез апоБелка апоВ-100 в печени, который вместе с ТГ является основным компонентом для образования в значительном количестве ЛПОНП. Характерным для СД 2 типа является так же сниженный уровень ХС ЛПВП [15]. При инсулинорезистентности частицы ЛПВП также содержат в своем составе больший процент ТГ, чем в норме. Это ухудшает их основную функцию по удалению из клеток избытка холестерина и доставку его в печень в виде эфиров ХС.

Среди других вероятных причин дислипидемии, я активно обсуждается возможность генетических дефектов в синтезе ферментов, участвующих в обмене липидов [18]. Доказана неоднородность гена гормончувствительной липазы, особенно выраженная у больных с метаболическим синдромом и СД 2 типа [19]. Как полагают, дефекты в структуре гена этого энзима могут иметь отношение к повышению его актив-

ности. Это может обуславливать его слабую чувствительность к ингибирующему действию инсулина, результатом чего является липолиз ТГ в жировой ткани с выбросом НЭЖК в кровотока. Введение животным с экспериментальной патологией субстанции приводило к снижению содержания ОЛ, ТГ, ХС в печени (табл. 3), а также снижало содержание ТГ, ХС в сыворотке крови, что может свидетельствовать о нормализации функционирования клеток печени. Данное предположение подтверждается понижением активности маркерных ферментов печени (табл. 4).

Следует также отметить, что исследуемая субстанция проявила антиоксидантную активность. Концентрат полифенолов повышал содержание ВГ, снижал уровень ТБК-реактивных продуктов и активность каталазы (табл. 4). Полученные результаты свидетельствуют о торможении процессов ПОЛ. Известно, что субстратом ПОЛ являются ненасыщенные жирные кислоты — важный компонент ФЛ мембран клеток печени. Таким образом, мы можем высказать предположение, что именно антиоксидантная активность исследуемых субстанций вносит важный вклад в нормализацию содержания ОФЛ клеток печени в данных экспериментальных условиях (табл. 4). Поскольку ОФЛ являются основным компонентом плазматических мембран, то повышение их содержания свидетельствует о нормализации функционирования мембран гепатоцитов, что подтверждается данными о снижении в сыворотке крови активности маркерных ферментов печени (табл. 4).

Таблица 4.

**ИЗУЧЕНИЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ВІНОГРАДНЫХ СЕМЯН НА МОДЕЛИ СД2, (M±M, N=6)**

Показатель	Инттакт	СД2	СД2+ПФ	ПФ
<b>В ткани печени</b>				
ТБК-АП, мкмоль/г	63,03±4,80	85,74±4,41*	75,24±6,28**	69,23±4,71**
ВГ, усл. ед.	44,85±4,38	28,73±2,63*	45,95±3,71**	48,48±2,19**
Каталаза, мкат/л	2,64±0,19	3,18±0,19	2,42±0,18**	2,50±0,26
<b>В сыворотке крови</b>				
АЛТ, ммоль/г*л	0,76±0,07	1,28±0,07*	0,96±0,09*/**	0,99±0,08*/**
ГГТП, ммоль/г*л	3,09±0,21	5,51±0,75*	3,72±0,25*/**	3,53±0,28**
ЩФ, мккат/л	3,25±0,24	4,81±0,32*	3,76±0,12**	3,53±0,19**

Примечания:

\* — отклонения достоверны относительно интактного контроля;

\*\* — отклонение достоверно относительно контрольной патологии;

**ВЫВОДЫ**

Концентрат полифенолов из виноградных семян проявил антиоксидантную, липотропную и гепатопротекторную активность на экспериментальных моделях СД1 и СД2.

Установлено более выраженное липотропное действие концентрата полифенолов из виноградных семян на модели СД2.

**ЛИТЕРАТУРА**

- Davidson M. A review of the current status of the management of mixed dyslipidemia associated with diabetes mellitus and metabolic syndrome / M. Davidson / Am.J.Cardiol.-2008.-Vol.22, N102.-P.19L-27L.
- Trombetta M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study / M. Trombetta, G. Spiazzi, G. Zoppini et al. / Aliment Pharmacol Ther. — 2005. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 24–27.
- Хворостинка В. Н. Заболевания гепатобилиарной системы, ассоциированные с сахарным диабетом / В.Н. Хворостинка, А.А. Янкевич, А.К. Журавлева / Международный эндокринологический журнал. — 2008. — Т. 18, № 6. — С.
- Zhu W. Biological Activities of Chinese Propolis and Brazilian Propolis on Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Mellitus in Rats / W. Zhu, M. Chen, Q. Shou, Y. Li, F. Hu / Evid Based Complement Alternat Med. — 2011. doi: 10.1093/ecam/nej025.
- Буеверов А.О. Многофакторный генез жировой болезни печени / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов / Гепатологический форум. — 2006. — С. 6–12.
- Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. — 2012. — Vol. 35. — P. 1–16.
- Tsai H. Y. Effect of a proanthocyanidin-rich extract from longan flower on markers of metabolic syndrome in fructose-fed rats / H. Y. Tsai, L. Y. Wu, L. S. Hwang / J Agric Food Chem. 2008. — Vol. 56, N22. — P. 11018-11024.
- Terra X. Inhibitory effects of grape seed pro-cyanidins on foam cell formation in vitro / X. Terra, J. Fernandez-Larrea, G. Pujadas et al.

/ J Agric Food Chem. — 2009. — Vol. 57, N 6. — P. 2588-2594.

- Kasono K. Nicorandil improves diabetes and rat islets b-cell damage induced by streptozotocin in vivo and in vitro / K. Kasono, T. Yasu, A. Kakehashi et al. /Europ. J.Endocrinol.-2004.-Vol. 151.-P. 277-285.
- Kannappan S., Anuradha C.V. Insulin sensitizing actions of fenugreek seed polyphenols, quercetin & metformin in a rat model / S. Kannappan, C.V. Anuradha / Indian.J.Med.Res.-2009.-Vol.129. — P. 4401-4408.
- Биологические мембраны. Методы / Эванс У.Г., Морре Д.Д. и др. — М: Мир, 1990. — 424 с.
- Романова Л.А., Стальная И.Д. Современны-Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. — М.: Высшая школа, 1986. — 231 с.
- Stauch S. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study / S. Stauch, G. Kircheis, G. Adler et al. / J. Hepatol. — 1998. — Vol. 28. — P. 856–864.
- Manzato E. Lipoprotein Abnormalities in well-treated type II diabetic patients / E. Manzato, A. Zambon, A. Lapolla et al. / Diabetes Care. — 1993. — Vol. 16. — P. 469–475.
- Walter D. H. Initiation of statin therapy immediately after stent implantation: profound benefit in patients with acute coronary syndromes / D. H.Walter, S. Fichtlscherer, M. B. Britten et al. / J. Circulation. — 2000. — P. 244.
- Stamler J. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J. D. Neaton et al. /Diabetes Care. — 1993. — Vol.16. — P. 434–444.
- Henry R. Preventing cardiovascular complications of type 2 diabetes: focus on lipid management / R. Henry /Clinical. Diabetes. 2001. — Vol. 19. — P.2345-2348.
- Kannel W. B., McGee D. L. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham Study / W. B. Kannel, D. L. McGee /Diabetes. Care. — 1999. — Vol.2. — P. 120-126.

УДК 577.126:57.042

А. Л. Загайко, О. А. Красильникова, А. Б. Кравченко, С. В. Заика, Э. Л. Торяник  
Национальный фармацевтический университет

## ИЗУЧЕНИЕ ЛИПОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ КОНЦЕНТРАТА ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ СЕМЯН ВИНОГРАДА

Развитие сахарного диабета (СД) негативно сказывается на состоянии печени, нарушая обмен белков, аминокислот, жиров и других веществ в гепатоцитах, что, в свою очередь, предрасполагает к развитию хронических заболеваний печени. Целью работы было изучение липотропной, антиоксидантной активности концентрата полифенолов из семян винограда, а также их влияние на состояние печени на модели СД1 и СД2. Концентрат полифенолов из виноградных семян проявил антиоксидантную, липотропную и гепатопротекторную активность на обох экспериментальных моделях. Однако более выраженное липотропное действие было показано на модели СД2.

**Ключевые слова:** полифенолы, сахарный диабет, фосфолипиды, триацилглицерины, холестерин, печень.

UDC 577.126:57.042

A. L. Zagayko, O. A. Krasilnikova, A. B. Kravchenko, S. V. Zaika, E. L. Toryanik  
National University of Pharmacy

## RESEARCH OF THE LIPOTROPIC ACTIVITY OF GRAPE SEEDS POLYPHENOLIC CONCENTRATE

The development of diabetes mellitus (DM) have a negative impact on the liver, disrupting the metabolism of proteins, amino acids, fats and other substances in the hepatocytes, which in turn predisposes to the development of chronic liver disease. The aim of the study was the research of lipotropic and antioxidant activity of polyphenol concentrate from grape seeds, as well as their effects on the liver on the model DM1 and DM2. The concentrate of polyphenols from grape seeds showed antioxidant, lipotropic and hepatoprotective activity in both experimental models. However, a more pronounced lipotropic effect was shown on the model of DM2.

**Key words:** polyphenols, diabetes mellitus, phospholipids, triacylglycerols, cholesterol, liver.

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12,  
кафедра біологічної хімії  
тел.: 057-706-30-99

Надійшла до редакції:

24.06.2013 р.

УДК 547.455.623'233.1: [615.277.3 + 615.099.092]

І. А. Зупанець, К. В. Ветрова, Т. С. Сахарова, Е. Л. Торяник

Національний фармацевтичний університет

## МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ ТОКСИЧНИХ ЕФЕКТІВ ПРОТИПУХЛИННОГО АНТИБІОТИКА ДОКСОРУБІЦИНА ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ЇХ КОМБІНАЦІЯМИ

*У експерименті на мишах досліджена ефективність похідних глюкозаміну та їх комбінацій при доксорубіциновій інтоксикації. Встановлено, що на тлі лікувального застосування досліджувані сполуки суттєво зменшують прояви загальнотоксичної дії доксорубіцину, подовжують тривалість життя у лабораторних тварин при моделюванні патології та підвищують їх виживаність. Обрані найбільш ефективні об'єкти — глюкозаміна гідрохлорид (в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг) і комбінація глюкозаміна гідрохлориду, N-ацетилглюкозаміну з кверцетином (у дозі 82 мг/кг) — як перспективні коректори токсичних ефектів антрациклінових протипухлинних антибіотиків.*

**Ключові слова:** доксорубіцин, цитотоксичність, глюкозамін, кверцетин, похідні глюкозаміну, цитопротекторна дія

## ВСТУП

Онкологічні захворювання входять у число найбільш поширених причин смерті: рак займає друге місце після серцево-судинних захворювань у структурі смертності населення України [1]. Незважаючи на досягнутий прогрес у лікуванні онкологічних захворювань за допомогою сучасних протипухлинних препаратів, більшість з них мають високу системну токсичність та відсутність селективності у відношенні до пухлинних тканин. Одночасно з гнітючим впливом на пухлину, вони діють на здорові тканини і системи організму, що обумовлює їх побічні ефекти. Більшість летальних результатів у онкологічних хворих відбувається не через саму хворобу, а внаслідок побічних ефектів протипухлинних препаратів [2, 3]. Основним шляхом вирішення цієї проблеми є пошук препаратів, що нівелюють та упереджують побічну токсичну дію протипухлинних препаратів [2]. Одним з перспективних превентивних засобів при проведенні протипухлинної терапії вважається аміноцукор глюкозамін та його похідні. Глюкозамін не лише є природним метаболітом організму людини, але й володіє широким спектром фармакологічної активності та потужними органопротекторними властивостями, серед яких гепатопротекторна, кардіопротекторна, нефропротекторна, гастропротекторна тощо [4].

З огляду на наведене метою даної роботи стало вивчення ефективності використання похід-

них глюкозаміну та їх комбінацій для корекції токсичних ефектів протипухлинного антибіотика доксорубіцину в дослідях «in vivo».

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти з вивчення модулюючого впливу похідних глюкозаміну на перебіг доксорубіцинової інтоксикації в умовах «in vivo» проведені на 100 статевозрілих мишах-самцях масою 18–20 г. Модель відтворювали шляхом внутрішньочеревинного введення доксорубіцину гідрохлориду («Доксорубіцин-КМП») в дозі 20 мг/кг одноразово [5, 6]. Тварини були розділені на 7 досліджуваних груп: 1 група — інтактна, 2 група — група контрольної патології, яка одержувала тільки доксорубіцин (ДОКС), 3–6 — дослідні групи тварин, які щодня отримували на фоні ін'єкції доксорубіцину похідні глюкозаміну відповідно: глюкозаміну гідрохлорид (ГА г/х) в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг, глюкозаміну сульфат (ГА сульфат) в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг, N-ацетилглюкозамін (N-ацГА) в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг та комбінацію ГА г/х, N-ацГА з кверцетином (у співвідношенні 3:1 в перерахунку на ГА г/х) в дозі 82 мг/кг, а 7 група тварин отримувала препарат порівняння кверцетин в дозі 10 мг/кг щодня на тлі ін'єкції доксорубіцину. Показниками оцінки ефективності препаратів були загальний стан, виживаність (%), тривалість життя (дні) тварин та вагові коефіцієнти серця, легенів і печінки (%).