

О. В. Товчига<sup>1</sup>, Т. В. Горбач<sup>2</sup>, С. Ю. Штриголь<sup>1</sup>, С. І. Степанова<sup>1</sup>

## Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на показники ліпідного обміну в щурів на тлі одноразового введення етанолу

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет

**Ключові слова:** яглиця звичайна (*Aegopodium podagraria* L.), етанол, печінка, метаболізм ліпідів, холестерол, тригліцериди

Нині зростає інтерес до рослинних препаратів із широким спектром метаболічних ефектів, здатних протидіяти цитотоксичним впливам. Серед екзогенних токсичних сполук значне місце належить етанолу, зловживання яким призводить до тяжких медичних і соціальних наслідків. В аспекті зменшення токсичних ефектів спирту етилового (спрямованих на більшість органів та систем, у тому числі нервову, серцево-судинну, шлунково-кишковий тракт, видільну, репродуктивну та ін.) привертають увагу препарати рослинного походження. Перспективи використання рослинних засобів широко обговорюються в зв'язку з обмеженістю фармацевтичного ринку антиалкогольних препаратів і недостатньою ефективністю та доступністю нефармакологічних методів лікування алкоголізму. Доцільність пошуку антиалкогольних засобів серед рослинних БАР обумовлена їхньою політропною дією, завдяки чому можливий не лише вплив на нейрохімічні механізми розвитку залежності, але й корекція порушень метаболізму та уражень органів-мішеней, перш за все печінки, серцево-судинної та центральної нервової систем [1]. У той самий час бракує фітопрепаратів з суворо доведеною ефективністю та безпечністю, отже є актуальним їхнє фармакологічне вивчення.

Нашою метою є верифікація фармакологічних властивостей препаратів надземної частини яглиці звичайної

(ЯЗ, *Aegopodium podagraria* L.) стосовно метаболічних порушень, спричинених етанолом. Доведено гепатопротекторну та нефропротекторну дії цих препаратів, їхній сприятливий вплив на обмін глюкози, у тому числі в разі алоксанового діабету, а також на метаболізм сечової кислоти [2–4]. Встановлено здатність екстракту зменшувати тривалість етанолового наркозу в мишей [5].

Важливими діючими речовинами ЯЗ є гідроксикоричні кислоти, флавоноїди (кверцетин, кемпферол та їхні похідні), компоненти білково-полісахаридного комплексу [3]. У цих речовин встановлено захисну дію від токсичного впливу етанолу [6–9], гіполіпідемічну активність [9–14].

Виходячи з вищенаведеного, можна припустити сприятливі метаболічні ефекти препаратів ЯЗ за впливу етанолу, а особливо на ліпідний обмін. Ці аспекти фармакодинаміки дотепер не вивчали. У той самий час нормалізація обміну ліпідів може сприятливо доповнити спектр фармакологічних ефектів препаратів ЯЗ, перспективних для застосування при «хворобах цивілізації» [2–5], при яких корекція обміну ліпідів патогенетично важлива [15]. З іншого боку, модель одноразового введення етанолу використовують не лише для пошуку цитопротекторів, але й для дослідження потенційних гіполіпідемічних засобів [15].

**Мета дослідження** – визначення впливу препаратів ЯЗ на показники обміну ліпідів на тлі одноразового введення етанолу.

**Матеріали та методи.** Сухий екстракт та настойку одержано з надземної частини ЯЗ за стандартною методикою згідно з Державною фармакопеею

України, стандартизовано за вмістом гідроксикоричних кислот, що охарактеризовано раніше [2, 3].

Досліди проведено на рандомбредних щурах-самцях масою 220–260 г з дотриманням правил Директиви Ради ЄС з питань захисту тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей, за схвалення комісії НФаУ з біоетики.

Використано модель одноразового введення етанолу, рекомендовану для дослідження впливу препаратів на ліпідний обмін [15].

Щурів було поділено на 7 груп: 1) інтактний контроль (ІК,  $n = 7$ ); 2) модельна патологія (уведення етанолу, МП,  $n = 8$ ); 3) введення етанолу + екстракт ЯЗ у дозі 100 мг/кг ( $n = 6$ ); 4) введення етанолу + екстракт ЯЗ у дозі 1 г/кг ( $n = 7$ ); 5) введення етанолу + настойка ЯЗ у дозі 1 мл/кг ( $n = 6$ ); 6) введення етанолу + настойка ЯЗ у дозі 5 мл/кг ( $n = 6$ ); 7) введення етанолу + фенофібрат («Трайкор» виробництва Laboratoires Fournier Solvay Pharmaceuticals Group, Франція) як рекомендований препарат порівняння з переважним впливом на тригліцеридемію [15] у дозі 100 мг/кг, яка є ефективною в дослідках на щурах [16].

Використано дози екстракту та настойки ЯЗ, які були ефективними в попередніх дослідках у разі порушення обміну вуглеводів та сечової кислоти, патології печінки та нирок [2–5].

Настойку, позбавлену спирту, водний розчин екстракту, суспензію фенофібрату (виготовлення *ex tempore*, об'єм рідини в усіх випадках однаковий) вводили щоденно внутрішньошлунково протягом 7 днів; щури груп ІК та МП отримували відповідну кількість питної води.

Через 40 хв після введення останньої дози досліджуваних препаратів щурам внутрішньошлунково вводили етанол у дозі 9 г/кг (30 % водний розчин). Тваринам групи ІК вводили еквівалентну кількість питної води. Через 8 год [15] тварин виводили з досліду шляхом декапітації під барбітуровим наркозом з метою забору крові та печінки, негайним центрифугуванням одержували плазму крові. Як антикоагулянт вико-

ристано гепарин *in vitro* (допустимість використання гепарину обумовлена тим, що його активуючий вплив на ліпопротеїніпазу проявляється переважно *in vivo*, а в плазмі крові щурів цей фермент знаходиться в неактивній мономерній формі [17]; гепарин до всіх проб додавали в однаковому мінімальному співвідношенні згідно з [18]).

У плазмі крові ферментативними методами визначали вміст тригліцеридів (ТГ) та загального холестеролу (ХС, стандартні набори НВП «Філісіт-Діагностика», Україна), ХС ЛПВЩ після осадження ЛПНЩ + ЛПДНЩ 0,5 М розчином магнію хлориду в 4 % розчині фосфорно-вольфрамової кислоти [18]. Розраховували коефіцієнт атерогенності (К) за формулою:

$$K = (XС_{заг} - XС_{ЛПВЩ}) / XС_{ЛПВЩ},$$

де  $XС_{заг}$  – загальний вміст холестеролу в плазмі крові, ммоль/л,

$XС_{ЛПВЩ}$  – вміст холестеролу в плазмі крові після осадження ЛПНЩ + ЛПДНЩ, ммоль/л.

Розраховували також вміст  $XС_{ЛПДНЩ}$  за співвідношенням [18]:

$$XС_{ЛПДНЩ} = ТГ / 2,2;$$

де  $XС_{ЛПДНЩ}$  – вміст холестеролу в ЛПДНЩ, ммоль/л,

ТГ – вміст тригліцеридів у плазмі крові, ммоль/л.

Уміст ХС ЛПНЩ визначали за різницею між загальним ХС та сумою ХС ЛПВЩ та ХС ЛПДНЩ.

На холоді вилучали печінку, перфували охолодженим середовищем із вмістом 0,25 М сахарози в 0,025М трис-НСІ (рН 7,5), гомогенізували в гомогенізаторі Поттера (1 г тканини в 2 мл середовища). З гомогенату печінки екстрагували ліпіди за методом Bligh and Dyer, як зазначено в [19]. Ліпіди фракціонували методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol, котрі проявляли в парах йоду, плями відповідних фракцій вилучали й піддавали кількісному аналізу. Уміст ФЛ визначали за фосфором, ТГ – за реакцією з солянокислим фенілгідразиним, ХС – за реакцією з хлорним залізом [19].

Дані обробляли, розраховуючи медіани, 25 % та 75 % процентілі, також

надано традиційно вживані середні арифметичні та їхні стандартні помилки ( $M \pm m$ ). Порівняння центральних тенденцій незалежних виборок здійснювали за критерієм W Вілкоксона. Зв'язок між окремими показниками оцінювали за коефіцієнтом кореляції Спірмена  $r$ .

**Результати та їх обговорення.** Уведення етанолу спричиняло суттєві зміни в ліпідному складі печінки: різко (у 3,4 разу,  $p < 0,01$ ) зростав уміст ТГ порівняно з ІК, збільшувався рівень ХС та зменшувався – ФЛ (табл. 1), що відповідає даним літератури [20, 21].

Відомо, що метаболічні наслідки впливу етанолу включають дисбаланс у окисно-відновних процесах зі зростанням умісту НАДН<sub>2</sub> і, у подальшому, НАДФН<sub>2</sub>, накопичення ацетату в надлишковій кількості, що в поєднанні призводить до посиленого утворення жирних кислот та ХС [20]. За впливу

етанолу в електронних ланцюгах мітохондрій переважно використовуються відновлювальні еквіваленти, отримані при окисненні етанолу, відбувається пригнічення  $\beta$ -окиснення жирних кислот, які в нормі є основним енергетичним джерелом у гепатоцитах [20, 22]. Порушується секреція ТГ у складі ЛПДНЩ внаслідок селективного інгібування початкових етапів цього процесу в мікосомах та комплексі Гольджі при залученні процесів ПОЛ [21]. Пригнічується секреція ФЛ та вільного ХС у складі жовчі [20]. Таким чином, на тлі етанолу посилене утворення ліпідів печінкою не супроводжується їхньою адекватною утилізацією та секрецією. Як видно з даних таблиці 2, у щурів групи МП достовірно знижувалася концентрація ТГ та ХС ЛПДНЩ у плазмі крові ( $p < 0,05$ ), відповідно зменшувався коефіцієнт атерогенності,

Таблиця 1

*Показники ліпідного обміну в печінці щурів за умов одноразового введення етанолу на тлі препаратів яглиці звичайної та фенофібрату,*

$M \pm m; Q_{50} (Q_{25}-Q_{75})$

Група тварин	Холестерол, мг/г	Тригліцериди, мг/г	Фосфоліпіди, мг/г
Інтактний контроль, $n = 7$	$3,74 \pm 0,21$ 3,92 (3,37–4,06)	$18,20 \pm 0,20$ 18,20 (17,9–18,4)	$25,20 \pm 0,56$ 25,3 (25,1–26,0)
Етанол (модельна патологія), $n = 8$	$4,93 \pm 0,11^{***}$ 4,93 (4,75–5,19)	$62,40 \pm 0,39^{***}$ 62,5 (61,8–63,2)	$12,60 \pm 0,33^{***}$ 12,7 (11,9–13,3)
Етанол + екстракт яглиці звичайної, 100 мг/кг, $n = 6$	$3,80 \pm 0,28^{###\wedge}$ 3,90 (3,29–4,11)	$44,50 \pm 0,58^{***\#\#\wedge\wedge}$ 44,7 (44,0–45,4)	$19,90 \pm 0,69^{***\#\#\}$ 19,9 (18,9–21,0)
Етанол+ екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг, $n = 7$	$4,39 \pm 0,23$ 4,37 (3,89–4,85)	$44,40 \pm 0,78^{***\#\#\wedge\wedge}$ 44,0 (43,2–46,2)	$19,60 \pm 0,62^{***\#\#\}$ 19,2 (18,3–20,9)
Етанол + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг, $n = 6$	$5,67 \pm 0,21^{***\#\wedge}$ 5,86 (5,55–5,97)	$60,60 \pm 0,60^{***\#\#\wedge\wedge}$ 60,7 (60,0–61,1)	$15,00 \pm 0,29^{***\#\#\wedge\wedge}$ 14,9 (14,8–15,3)
Етанол+ настойка яглиці звичайної, 5 мл/кг, $n = 5$	$4,19 \pm 0,21^{###\wedge\text{\$}}$ 4,25 (3,77–4,44)	$52,60 \pm 0,55^{***\#\#\#\text{\$}}$ 52,4 (51,9–53,2)	$21,80 \pm 0,79^{***\#\#\wedge\text{\$}}$ 21,3 (20,8–23,0)
Етанол + фенофібрат, 100 мг/кг, $n = 6$	$4,88 \pm 0,20^{***}$ 4,93 (4,81–5,17)	$53,90 \pm 1,02^{***\#\#\}$ 54,0 (53,0–55,1)	$19,70 \pm 0,73^{***\#\#\}$ 19,8 (19,0–20,3)

Примітка. Тут і у табл. 2: статистично значущі відмінності: з показниками інтактного контролю – \* ( $p < 0,05$ ); \*\* ( $p < 0,02$ ); \*\*\* ( $p < 0,01$ ); з показниками групи модельної патології – # ( $p < 0,05$ ); ## ( $p < 0,02$ ); ### ( $p < 0,01$ ); з показниками тварин, що одержували фенофібрат – ^ ( $p < 0,05$ ); ^^ ( $p < 0,02$ ); ^^ ( $p < 0,01$ ); з показниками тварин, що одержували настойку в дозі 100 мг/кг – \\$ ( $p < 0,01$ ).

а вміст ХС ЛПВЩ дещо зростає. При цьому в групі МП зникає кореляційний зв'язок між ХС печінки та ХС плазми крові [загальним та ХС ЛПВЩ,  $\rho = -0,38$  ( $p > 0,05$ ) та  $\rho = -0,03$  ( $p > 0,05$ ) відповідно, тоді як у групі ІК  $\rho = +0,88$  ( $p < 0,05$ ) та  $\rho = +0,79$  ( $p < 0,05$ )], посилювався зв'язок між ХС печінки та ХС ЛПНЩ  $\rho = +0,50$  ( $p > 0,05$ ) проти  $+0,09$  ( $p > 0,05$ ) у групі ІК. Крім того, лише в групі МП спостерігали додатну кореляцію між ТГ печінки та ЛПВЩ плазми крові ( $\rho = +0,90$  ( $p < 0,05$ ), тоді як у групі ІК цей коефіцієнт дорівнював  $+0,61$  ( $p > 0,05$ ), а в усіх інших групах коефіцієнти кореляції були від'ємними й не сягали достовірного рівня. Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими [22] *in vitro*: одноразовий вплив етанолу у високій концентрації на гепатоцити порушує секрецію ліпопротеїнів, багатих на ТГ та асоційованих з Апо-В, отже, порушується секреція ЛПДНЩ зі зростанням рівня ЛПВЩ. Зміни такої спрямованості можуть рееструватися й у людини: за помірного споживання етанолу або у пацієнтів із алкоголізмом (хоча в разі збільшення дози етанолу відбувається атерогенний зсув ліпідних фракцій крові) [22].

У тварин групи МП суттєво (на 50 %,  $p < 0,01$ ) знижувався вміст ФЛ у печінці. Аналогічні дані отримані в роботі [23] за умов перфузії печінки: у разі доступності жирних кислот на тлі етанолу синтез ТГ переважає над синтезом ФЛ. У групі ІК спостерігали сильний кореляційний зв'язок між усіма дослідженими показниками ліпідного складу печінки (так, коефіцієнти кореляції між ТГ печінки та вмістом у ній ХС та ФЛ становлять  $+0,86$  ( $p < 0,05$ ) та  $+0,79$  ( $p < 0,05$ ) відповідно), що може вказувати на узгодженість процесів метаболізму ліпідів. Уведення етанолу усувало ці зв'язки.

Уміст загального ХС і загальних ліпідів у плазмі крові щурів, які одержували етанол, суттєво не змінювався (табл. 2). Згідно з даними літератури, спрямованість зсувів ліпідного складу крові на тлі етанолу може бути різною, оскільки його високі дози, з одного боку, призводять до стресу й подальшого, опосередкованого катехоламінами, ліполізу, а, з іншого

боку, пригнічують вивільнення жирних кислот унаслідок зростання рівня ацетату, при цьому в щурів за одноразового уведення етанолу виражена гіперліпемія не розвивається [20], що узгоджується з отриманими результатами.

Найактивнішу захисну дію щодо ліпідного складу печінки виявив екстракт ЯЗ, який в обох дозах переважав фенофібрат за впливом на вміст ТГ у печінці ( $p < 0,01$ ) та не поступався препаратом порівняння за здатністю збільшувати рівень ФЛ та зменшувати ХС (у дозі 100 мг/кг, табл. 1). У дозі 1 г/кг вплив екстракту на вміст ХС у печінці не виявлено. Уміст ліпідних фракцій у крові на тлі обох доз екстракту вірогідно не відрізнявся від показників ІК, відмічено лише тенденцію до зниження рівня ТГ та ХС ЛПДНЩ на тлі фітопрепарату в дозі 1 г/кг.

У літературі є дані щодо важливої ролі ліпопероксидації в порушенні секреції ліпідів печінкою на тлі етанолу [21]. Антиоксидантний ефект не є провідним у реалізації активності препаратів ЯЗ, але він бере участь у їхній органопротекторній дії (на моделях ураження нирок та печінки) [2, 3] і можна припустити його певну роль і за умов впливу етанолу (як зазначено вище, процеси ПОЛ патогенетично важливі на початкових етапах пригнічення синтезу ліпопротеїнів [21]). Більш того, даний ефект є залежним від дози/концентрації, загальновідома інверсія антиоксидантних властивостей у прооксидантні. Можливий прооксидантний ефект може частково пояснювати відсутність впливу екстракту в більшій дозі на вміст ХС у печінці. Втім це припущення потребує подальших досліджень, тимчасом як на тлі настійки спостерігали протилежну спрямованість впливу на вміст ХС у печінці від дози з достовірними ( $p < 0,05$ ) відмінностями показника на тлі доз 1 та 5 мл/кг (табл. 1). Уміст ТГ у печінці тварин, що одержували фітопрепарат у меншій дозі, був дещо нижчий за показник групи МП, а вміст ФЛ незначно збільшувався. Однак у дозі 5 мл/кг настійка вірогідно переважала фенофібрат за сприятливим впливом на ХС та ФЛ печінки, й не поступалася

Показники ліпідного обміну в плазмі крові щурів за умов одноразового введення етанолу, на тлі препаратів яглиці звичайної та фенофібрату,  $M \pm m$ ;  $Q_{50}$  ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )

Показник	Інтактний контроль	Етанол (модельна патологія)	Етанол + екстракт яглиці звичайної, 100 мг/кг	Етанол + екстракт яглиці звичайної, 1 г/кг	Етанол + настойка яглиці звичайної, 1 мл/кг	Етанол + настойка яглиці звичайної, 5 мл/кг	Етанол + фенофібрат, 100 мг/кг
Тригліцериди, ммоль/л	0,52 ± 0,05 0,49 (0,45–0,57)	0,40 ± 0,03* 0,40 (0,35–0,44)	0,51 ± 0,10 0,50 (0,35–0,58)	0,46 ± 0,10 0,41 (0,29–0,54)	0,48 ± 0,06 0,52 (0,47–0,55)	0,46 ± 0,02 0,46 (0,42–0,49)	0,45 ± 0,01 0,45 (0,45–0,46)
Загальний холестерол, ммоль/л	1,76 ± 0,20 1,79 (1,33–2,00)	1,63 ± 0,23 1,47 (1,10–2,07)	1,84 ± 0,23^^ 1,86 (1,40–2,32)	1,45 ± 0,21 1,47 (1,13–1,73)	1,28 ± 0,07^ 1,24 (1,18–1,33)	1,36 ± 0,13^ 1,31 (1,09–1,56)	0,98 ± 0,08*** 0,97 (0,86–1,08)
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	1,22 ± 0,20 1,09 (0,82–1,63)	1,37 ± 0,22 1,44 (1,00–1,64)	1,33 ± 0,22^^^ 1,44 (0,93–1,71)	1,12 ± 0,16^^^ 1,16 (0,86–1,46)	0,76 ± 0,04#^ 0,74 (0,71–0,79)	0,85 ± 0,14#^ 0,75 (0,63–1,00)	0,50 ± 0,02**** 0,50 (0,48–0,51)
Коефіцієнт атерогенності	0,53 ± 0,13 0,35 (0,23–0,88)	0,36 ± 0,07 0,38 (0,24–0,39)	0,45 ± 0,09^ 0,35 (0,29–0,58)	0,48 ± 0,15^ 0,44 (0,21–0,65)	0,70 ± 0,13# 0,62 (0,51–0,81)	0,70 ± 0,14# 0,63 (0,48–0,98)	0,97 ± 0,19## 0,82 (0,75–1,04)
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	0,30 ± 0,09 0,28 (0,13–0,41)	0,27 ± 0,07 0,25 (0,21–0,34)	0,30 ± 0,04 0,29 (0,26–0,39)	0,33 ± 0,11 0,28 (0,23–0,36)	0,31 ± 0,08 0,27 (0,20–0,37)	0,32 ± 0,05 0,33 (0,23–0,37)	0,30 ± 0,08 0,26 (0,19–0,36)
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	0,21 ± 0,02 0,19 (0,18–0,23)	0,16 ± 0,01* 0,16 (0,14–0,18)	0,20 ± 0,04 0,20 (0,14–0,23)	0,18 ± 0,04 0,16 (0,12–0,22)	0,19 ± 0,02 0,21 (0,19–0,22)	0,18 ± 0,01 0,18 (0,17–0,20)	0,18 ± 0,004 0,18 (0,18–0,19)
Загальні ліпіди, г/л	1,85 ± 0,16 1,87 (1,59–2,18)	1,80 ± 0,17 1,80 (1,54–1,98)	1,75 ± 0,12^^ 1,79 (1,60–1,99)	1,63 ± 0,19 1,71 (1,27–1,99)	1,41 ± 0,16 1,44 (1,11–1,51)	1,45 ± 0,10 1,51 (1,35–1,59)	1,23 ± 0,08*** 1,29 (1,07–1,31)

препарату порівняння за здатністю до зменшення рівня печінкових ТГ. У даній групі, на відміну від усіх інших, коефіцієнти кореляції між ХС печінки та ХС плазми крові (загальним та ХС ЛПВЩ, + 0,50 та + 0,60 відповідно;  $p > 0,05$ ), а також між ТГ та ХС, ТГ та ФЛ печінки (+ 0,50 та + 0,80 відповідно;  $p > 0,05$ ), наближалися до таких у групі ІК (значення наведено вище), хоча й не сягали достовірного рівня. Зв'язок між ТГ та ХС печінки також відновлювався на тлі екстракту ЯЗ у дозі 1 г/кг ( $p = + 0,64$ ;  $p > 0,05$ ).

Щодо препарату порівняння, то він нормалізував уміст ТГ та ФЛ у печінці (табл. 1). Це узгоджується з механізмом його дії – індукцією ферментів  $\beta$ -окиснення жирних кислот у мітохондріях через вплив на  $\alpha$ -рецептор, що активується пероксисомальним проліфератором, а також із даними [24] щодо зменшення вмісту ТГ у печінці щурів із хронічною алкоголізацією на тлі дози 30 мг/кг. Фенофібрат змінював спрямованість зв'язку між ТГ та ФЛ печінки ( $p = - 0,77$  ( $p > 0,05$ ) проти  $p = + 0,35$  ( $p > 0,05$ ) у групі МП та  $p = + 0,79$  ( $p < 0,05$ ) у групі ІК). Він не впливав на рівень ХС печінки (табл. 1) та, на відміну від екстракту ЯЗ, суттєво зменшував загальний рівень ХС у плазмі крові за рахунок ХС ЛПВЩ зі змінами коефіцієнта атерогенності (табл. 2). Це відповідає такій ланці механізму дії фенофібрату, як активація скавенджер-рецепторів, які забезпечують селективне захоплення ефірів ХС із ЛПВЩ [24]. Втім, хоча коефіцієнт кореляції між ТГ печінки та плазми є від'ємним ( $p = - 0,90$  ( $p < 0,05$ ) проти  $p = - 0,20$  ( $p > 0,05$ ) у групі МП), кореляційного зв'язку між ХС печінки та ХС ЛПНЩ плазми не спостерігали.

Дані щодо впливу фенофібрату на процеси стеатозу в печінці суперечливі, поряд із захисною дією [24] вказують на індукцію стеатозу фенофібратом у мишей С57BL/6J [25].

Достовірне зменшення рівня ХС ЛПВЩ встановлено на тлі настоянки ЯЗ в обох дозах (табл. 2), на тлі меншої дози також спостерігали від'ємний кореляційний зв'язок між ТГ печінки

та плазми ( $p = - 0,90$ ;  $p < 0,05$ ), подібний такому в групі тварин, що одержували фенофібрат, що розглянуто вище. Втім настоянка в дозі 5 мл/кг, на відміну від препарату порівняння, зменшувала вміст ХС у печінці та перевершувала препарат порівняння за впливом на ФЛ печінки (табл. 1).

Отже, за умов одноразового введення етанолу, екстракт ЯЗ виявляє захисну дію (у дозах 100 мг/кг та 1 г/кг). Дещо менш виражена захисна дія притаманна настоянці ЯЗ у дозі 5 мл/кг. Постає питання щодо діючих речовин ЯЗ та біофармацетичних особливостей дії її препаратів. Встановлено [3], що в реалізації органопротекторних та нормоурікемічних властивостей препаратів ЯЗ важлива роль належить гідроксикоричним кислотам.

Показано, що кавава кислота за хронічного введення етанолу щурам нормалізує функцію та структуру печінки, а також показники ліпопероксидації [6]. Ферулова кислота зменшує ферментемію та показники ліпопероксидації в печінці за хронічної високодозової алкоголізації мишей [7]. У спонтанно гіпертензивних щурів ферулова кислота зменшує вміст ХС та ТГ у плазмі крові шляхом впливу на експресію мРНК генів, що контролюють ліпідний метаболізм у печінці. Ці дані привертають особливу увагу, оскільки отримані за одноразового внутрішньошлункового введення ферулової кислоти у невисокій дозі 9,5 мг/кг [10]. Ферулова кислота, яка відома як гепатопротектор, за алкоголізації щурів не лише зменшує ферментемію, але й протидіє процесам фіброзу в гепатоцитах. Ферулова кислота не є провідним компонентом препаратів ЯЗ, однак вона є важливим метаболітом присутньої в ЯЗ кавової кислоти [26], тому може долучатися до захисної дії препаратів ЯЗ. Виходячи з вмісту гідроксикоричних кислот в екстракті 5,00 та 0,36 % – у настоянці [2], із використаними на даній моделі дозами екстракту й настоянки до організму щурів надходить відповідно 5 та 50 мг/кг; 0,36 та 1,80 мг/кг даних сполук. Щодо екстракту, то ці дози є співставленими з зазначеною вище ефективною дозою ферулової кислоти 9,5 мг/кг [10], що

вказує на високу ймовірність участі гідроксикоричних кислот у реалізації захисної дії екстракту на тлі етанолу.

Одними з найдослідженіших в аспекті гіполіпідемічної та органопротекторної дії груп БАР (наявних у препаратах ЯЗ) є флавоноїди. Так, кверцетин *in vitro* протидіє ураженню гепатоцитів етанолом не лише за рахунок прямої антирадикальної дії, але й внаслідок стабілізації внутрішньоклітинного пулу вільних іонів заліза. У досить високій дозі (100 мг/кг) кверцетин чинить гіполіпідемічну дію та зменшує біохімічні й структурні зміни гепатоцитів за хронічної алкоголізації щурів (відновлює мембранний потенціал та нормалізує проникність мітохондріальних мембран, показники прооксидантно-антиоксидантного статусу мітохондрій як основної мішені впливу вільних радикалів за внутрішньоклітинної активації ПОЛІ) [11]. *In vitro* кверцетин пригнічує синтез жирних кислот *de novo* ( $IC_{50} = 25$  мкМ), інгібує ацетил-КоА-карбоксилазу та діацилгліцерол ацилтрансферазу, зменшує внутрішньоклітинний уміст ТГ та включення ацетату до ТГ ЛПДНЩ, але не впливає на синтез ХС [12]. На відміну від рутину та ферулової кислоти, кверцетин зменшує експресію та активність ферментів, що забезпечують синтез жирних кислот, *in vivo* та знижує рівень ТГ, ХС та ФЛ у сироватці крові мишей (однак ефект верифіковано за включення 1 % флавоноїду до складу раціону, що не є співставимим з його надходженням з препаратами ЯЗ у використаних дозах) [13].

Важливими флавоноїдами ЯЗ є кемпферол та його глікозид трифолін [3]. Кемпферол здатний дозозалежно зменшувати вміст ТГ та ХС у печінці, а також знижувати накопичення вісцерального жиру та атерогенні зміни ліпідного складу крові (за умов гіперкалорійного раціону). За характером та механізмом дії він співставимий із фенофібратом: відновлює діяльність  $\alpha$ -рецепторів, що активуються пероксисомальним проліфератором, з наступним відновленням експресії ацил-КоА-оксидази та 4A1 ізоформи цитохрому P450, а також зменшує до норми ек-

спресію білка SREBP, який активується за впливу етанолу та долучається до посилення ліпогенезу з наступним стеатозом печінки [14]. Однак дія кемпферолу виявляється в дозі 300 мг/кг, що не є порівнюваною з його надходженням у складі препаратів ЯЗ (органопротекторну дію його глікозиду трифоліну доведено в дозі 50 мг/кг, співставимій з дозою екстракту ЯЗ 1 г/кг [3]).

Зважаючи на вищевикладене, ймовірно, що флавоноїдам належить певна участь у захисній дії препаратів ЯЗ за впливу етанолу, однак ця участь не є вирішальною. Поряд із фенольними сполуками (які привертають найбільшу увагу і вивчені найґрунтовніше) активність екстракту ЯЗ обумовлюють компоненти білково-полісахаридного комплексу [3]. Інтерес до даних сполук останнім часом зростає (хоча дискусійним залишається питання щодо фармакокінетики та реалізації дії), спектр їхньої фармакологічної активності доповнено захисною дією за одноразового введення етанолу (полісахариди плодоніжок *Hovenia dulcis Thunb.*, *Rhamnaceae*, що чинять гепатопротекторний та антиоксидантний ефект [8]), а також за хронічної алкоголізації (полісахариди *Aloe vera (L.) Burm.f.*, *Xanthorrhoeaceae*, які зменшують рівень ТГ печінки та плазми крові, нормалізують ферментемію та гістоструктуру печінки, підвищують експресію генів АМФ-активованої протеїнкінази  $\alpha_2$  та  $\alpha$ -рецептора, що активується пероксисомальним проліфератором, асоційованих із ліполізом, але не впливали на експресію генів, що пов'язані з ліпогенезом [9]). Тому можна припустити участь компонентів білково-полісахаридного комплексу в реалізації захисного ефекту екстракту ЯЗ на тлі етанолу.

У механізмі захисної дії при одноразовому впливі значних доз етанолу, поряд із впливом на активність ферментів ліпідного обміну, важлива роль може належати стреспротекторному ефекту. Відомо, що поряд зі змінами, спричиненими окисненням етанолу, накопичення ТГ у печінці за даної моделі пов'язують із постстресорними реакціями з вивільненням катехоламінів, які спричиняють

мобілізацію жирних кислот із ліпідних депо та накопичення ТГ у печінці (зменшення симпатичної активності дозволяє попередити зростання вмісту ліпідів у печінці на тлі етанолу) [20]. Оскільки серед БАР ЯЗ присутні сполуки з анксиолітичною та, потенційно, стреспротекторною активністю, можливо її виявлення й на даній моделі. Втім це потребує подальших досліджень.

Отже, за умов одноразового введення етанолу екстракт яглиці звичайної в дозах 100 мг/кг та 1 г/кг та настойка яглиці звичайної в дозі 5 мл/кг нормалізують обмін ліпідів. З одного боку, ці результати надають подальше обґрунтування антиалкогольної дії екстракту, з іншого боку, доводять здатність екстракту та настойки до нормалізації ліпідного обміну, що сприятливо поєднується з їхньою органопротекторною та гіпоглікемічною, нормоурикемічною активністю і свідчить про доцільність подальших досліджень впливу препаратів яглиці на ліпідний обмін. Вірогідно, що в реалізації цього впливу провідна роль належить гідроксикоричним кислотам та компонентам білково-полісахаридного комплексу.

## Висновки

1. За умов одноразового внутрішньошлункового введення етанолу щурам (9 г/кг) екстракт яглиці звичайної в дозах 100 мг/кг та 1 г/кг внутрішньошлунково та настойка яглиці

звичайної в дозі 5 мл/кг внутрішньошлунково за профілактичного режиму введення зменшують вміст тригліцеридів і холестеролу та підвищують концентрацію фосфоліпідів у печінці, за виразністю дії дані препарати переважають фенофібрат у дозі 100 мг/кг або не поступаються йому. Настойка в дозі 1 мл/кг сприятливо впливає лише на рівень фосфоліпідів у печінці.

2. У досліджений термін не спостерігали гіперліпемії після введення етанолу, рівень тригліцеридів у плазмі крові зменшувався. На тлі екстракту яглиці в дозах 100 мг/кг та 1 г/кг показники ліпідного складу плазми крові достовірно не відрізнялися від показників інтактних тварин. Фенофібрат вірогідно зменшує вміст загального холестеролу та холестеролу ЛПВЩ у плазмі крові, зниження останнього показника спостерігали також на тлі настойки яглиці.
3. Здатність до нормалізації ліпідного складу печінки є важливою ланкою фармакодинаміки екстракту і, меншою мірою, настойки яглиці звичайної, що сприятливо доповнює їхню органопротекторну та метаболічну активність, а також антиалкогольну активність екстракту. Доцільні подальші поглиблені дослідження впливу препаратів яглиці звичайної (екстракт у дозах 100 мг/кг та 1 г/кг та настойка в дозі 5 мл/кг) на обмін ліпідів.

1. Recent advances in the discovery and preclinical testing of novel compounds for the prevention and/or treatment of alcohol use disorders / D. L. Davies, M. Bortolato, D. A. Finn [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2013. – V. 37, № 1. – P. 8–15.
2. Товчига О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпо-урикемічної дії яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук: спеціальність 14.03.05 – фармакологія / Товчига О. В. – Харків, 2009. – 21 с.
3. Койро О. О. Роль біологічно активних речовин яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) у нефропротекторній, гепатопротекторній та гіпоурикемічній дії : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук ; 14.03.05 – фармакологія / Койро О. О. – Харків, 2014. – 20 с.
4. Товчига О. В. Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на метаболічні процеси в мишей із алоксановим цукровим діабетом / О. В. Товчига // *Фармакологія та лікарська токсикологія.* – 2012. – № 5. – С. 73–78.
5. Патент на кор. модель 95127 Україна, МПК А61Р 25/32 (2006.01), А61К 36/23(2006.01) Застосування екстракту яглиці звичайної як засобу з антиалкогольною дією / Товчига О. В., Штриголь С. Ю., Товчига В. А. ; заявник та власник НФаУ. – № u 2014 07336; заявл. 01.07.2014; опубл. 10.12.2014, Бюл. № 23/2014.
6. *Pari L.* Protective role of caffeic acid against alcohol-induced biochemical changes in rats / L. Pari, K. KarthiKesan // *Fund. Clin. Pharmacol.* – 2007. – V. 21, № 4. – P. 355–361.
7. *Chotimarkorn C.* The effect of trans-ferulic acid and gamma-oryzanol on ethanol-induced liver injury in C57BL mouse / C. Chotimarkorn, H. Ushio / *Phytomedicine.* – 2008. – V. 15, № 11. – P. 951–958.



8. Preliminary characterization, antioxidant activity *in vitro* and hepatoprotective effect on acute alcohol-induced liver injury in mice of polysaccharides from the peduncles of *Hovenia dulcis* / Wang M., Zhu P., Jiang C. [et al.] // *Food Chem Toxicol.* – 2012. – V. 50, № 9. – P. 2964–2970.
9. Hepatoprotective potential of *Aloe vera* polysaccharides against chronic alcohol-induced hepatotoxicity in mice / Cui Y., Ye Q., Wang H. [et al.] // *J. Sci. Food. Agric.* – 2014. – V. 94, № 9. – P. 1764–1771.
10. Novel effects of a single administration of ferulic acid on the regulation of blood pressure and the hepatic lipid metabolic profile in stroke-prone spontaneously hypertensive rats / Ardiansyah, Ohsaki Y., Shirakawa H. [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – V. 56, № 8. – P. 2825–2830.
11. Quercetin prevents ethanol-induced dyslipidemia and mitochondrial oxidative damage / Tang Y., Gao C., Xing M. [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2012. – V. 50, № 5. – P. 1194–1200.
12. *Gnoni G. V.* Quercetin inhibits fatty acid and triacylglycerol synthesis in rat-liver cells / *G. V. Gnoni, G. Paglialonga, L. Siculella* // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2009. – V. 39. – P. 761–768.
13. Comparative studies of some phenolic compounds (quercetin, rutin, and ferulic acid) affecting hepatic fatty acid synthesis in mice / T. O. Odbayar, D. Badamhand, T. Kimura [et al.] // *J. Agric. Food Chem.* – 2006. – V. 54, № 21. – P. 8261–8265.
14. Kaempferol regulates the lipid-profile in high-fat diet-fed rats through an increase in hepatic PPAR $\alpha$  levels / C. J. Chang, T. F. Tzeng, S. S. Liou [et al.] // *Planta Med.* – 2011. – V. 77, № 17. – P. 1876–1882.
15. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-кор. РАН, проф. Р. У. Хабриева. – Москва : ОАО «Изд-во «Медицина», 2005. – 456 с.
16. Myricetin increases hepatic peroxisome proliferator-activated receptor – protein expression and decreases plasma lipids and adiposity in rats / Chang C. J., Tzeng T. F., Liou S. S. [et al.] // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2012. – V. 2012. – P. 1–11.
17. Changes in lipoprotein lipase modulate tissue energy supply during stress / D. Ricart-Jané, P. Cejudo-Martin, J. Peinado-Onsurbe [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – V. 99. – P. 1343–1351.
18. Камышников В. С. Справочник по клиническо-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь», 2002. Т. 1. – 2002. – 495 с.; Т. 2. – 2002. – 463 с.
19. Осадчая Л. М. Методы изучения состава и метаболизма липидов тканей / Л. М. Осадчая // Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): под ред. М. И. Прохоровой. – Ленинград : Изд-во Ленинградского университета, 1982. – 272 с.
20. *Baraona E.* Effects of ethanol on lipid metabolism / *E. Baraona, C. S. Lieber* // *J. Lipid Res.* – 1979. – V. 20, № 3. – P. 289–315.
21. Changes in lipoprotein metabolism in toxic fatty liver / Barisione G., Fontana L., Cottalasso D. [et al.] // *Minerva Gastroenterol Dietol.* – 1993. – V. 39, № 3. – P. 101–112.
22. *Dashti N.* Effect of ethanol on the synthesis and secretion of apoA-I- and apoB-containing lipoproteins in HepG2 cells / *N. Dashti, F. A. Franklin, D. R. Abrahamson* / *J. Lipid Res.* – 1996. – V. 37, № 4. – P. 810–824.
23. Studies on the pathogenesis of the ethanol-induced fatty liver. II. Effect of ethanol on palmitate-1-C14 metabolism by the isolated perfused rat liver / R. H. Schapiro, G. D. Drummey, Y. Shimizu, K. J. Isselbacher // *J. Clin. Invest.* – 1964. – V. 43, № 7. – P. 1338–1347.
24. *Tsutsumi M.* Effect of fenofibrate on fatty liver in rats treated with alcohol / *M. Tsutsumi, S. Takase* // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2001. – V. 25 (Suppl. 6). – P. 75S–79S.
25. Peroxisome proliferator-activated receptor – activation induces hepatic steatosis, suggesting an adverse effect / Yan F., Wang Q., Xu C. [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – V. 9, № 6. – P. e99245.
26. Absorption and metabolism of caffeic acid and chlorogenic acid in the small intestine of rats / S. Lafay, C. Morand, C. Manach [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2006. – V. 96, № 1. – P. 39–46.

**О. В. Товчига, Т. В. Горбач, С. Ю. Штриголь, С. І. Степанова**  
**Вплив препаратів яглиці звичайної (*Aegopodium podagraria* L.) на показники ліпідного обміну в щурів на тлі одноразового введення етанолу**

Досліджено ефективність екстракту та настоянки надземної частини яглиці звичайної за умов одноразового внутрішньошлункового введення етанолу (9 г/кг) щурам.

Екстракт у дозах 100 мг/кг і 1 г/кг внутрішньошлунково, а також настоянка в дозі 5 мл/кг внутрішньошлунково за профілактичного введення достовірно знижували рівень тригліцеридів і холестеролу і збільшували вміст фосфоліпідів у печінці. За вираженістю цих ефектів дані препарати перевершують фенофібрат у дозі 100 мг/кг або не поступаються йому. Сприятливий вплив настоянки яглиці в дозі 1 мл/кг виявлявся тільки щодо рівня фосфоліпідів у печінці. У досліджений термін (8 год після введення етанолу) гіперліпідемії не спостерігали, концентрація тригліцеридів у плазмі крові нелікованих тварин достовірно знижувалася. На тлі екстракту яглиці в обох дозах показники ліпідного складу плазми крові достовірно не відрізнялися від таких інтактних щурів. Фенофібрат зменшував рівень холестеролу (загального та ЛПВЩ) у плазмі крові. Зниження холестеролу ЛПВЩ відбувалося також у щурів, які отримували настоянку яглиці.

---

Таким чином, важливою ланкою фармакодинаміки екстракту і, меншою мірою, настойки яглиці звичайної є здатність до нормалізації ліпідного складу печінки. Вона сприятливо доповнює їх відомі органопротекторні властивості, вплив на обмін глюкози й сечової кислоти, а також антиалкогольну активність екстракту.

*Ключові слова: яглиця звичайна (Aegopodium podagraria L.), етанол, печінка, метаболізм ліпідів, холестерол, тригліцериди*

**О. В. Товчига, Т. В. Горбач, С. Ю. Штрыголь, С. И. Степанова**  
**Влияние препаратов сныти обыкновенной (Aegopodium podagraria L.) на показатели липидного обмена у крыс на фоне однократного введения этанола**

Исследована ефективність екстракта і настойки надземної частини сныти обыкновенной в умовах однократного внутрішньочеревного введення етанолу (9 г/кг) кривам.

Екстракт в дозах 100 мг/кг і 1 г/кг внутрішньочеревно, а також настойка в дозі 5 мл/кг внутрішньочеревно при профілактичному введенні достовірно знижували рівень тригліцеридів і холестеролу і збільшують вміст фосфоліпідів в печені. По вираженості цих ефектів дані препарати перевершують фенофібрат в дозі 100 мг/кг, або не поступають йому. Благоприятне впливання настойки сныти в дозі 1 мл/кг проявлялось тільки відносно рівня фосфоліпідів в печені. В дослідований термін (8 ч після введення етанолу) гіперліпідемії не спостерігали, концентрація тригліцеридів в плазмі крові нелечених тварин достовірно знижувалась. На фоні екстракта сныти в обох дозах показники ліпідного складу плазми крові достовірно не відрізнялись від таких інтактних крив. Фенофібрат зменшував рівень холестеролу (загального і ЛПВП) в плазмі крові. Зниження холестеролу ЛПВП відбувалось також у крив, що отримували настойку сныти.

Таким чином, важливим ланкою фармакодинаміки екстракта і, в меншій ступені, настойки сныти обыкновенной, є здатність до нормалізації ліпідного складу печені. Ця здатність доповнює їх відомі органопротекторні властивості, впливання на обмін глюкози і сечової кислоти, а також антиалкогольну активність екстракта.

*Ключевые слова: сныть обыкновенная (Aegopodium podagraria L.), этанол, печень, метаболізм ліпідів, холестерол, тригліцериди*

**О. В. Товчига, Т. В. Горбач, С. Ю. Штрыголь, С. И. Степанова**  
**The influence of goutweed (Aegopodium podagraria L.) preparations on the lipid metabolism in rats with a single dose of ethanol**

The efficacy of the extract and tincture of goutweed aerial part has been investigated in rats receiving a single dose of ethanol (9 g/kg intragastrically).

The extract at doses of 100 mg/kg and 1 g/kg intragastrically, as well as the tincture at a dose of 5 ml/kg intragastrically (prophylactic regimen) caused a statistically significant reduction of triglycerides and cholesterol and increase in the content of phospholipids in the liver surpassing fenofibrate at a dose of 100 mg/kg or being comparable with it. The protective effect of goutweed tincture at a dose of 1 ml/kg was manifested only in the normalization of liver phospholipids. Hyperlipidemia was not observed within the observation period (8 h after ethanol administration); triglyceride concentration in blood plasma of the untreated animals was significantly reduced. Against the background of goutweed extract at both doses there were no statistically significant differences in lipid composition with intact rats. Fenofibrate reduced the level of cholesterol (total and HDL) in the blood plasma, in rats treated with goutweed tincture reduction in HDL cholesterol was also seen.

Thus, the ability to normalize the lipid composition of the liver is an important link in the pharmacodynamics of goutweed extract and, to a lesser extent, of goutweed tincture. This ability is favorably combined with their known organoprotective properties and the influence on glucose and uric acid metabolism, as well as with the anti-alcohol activity of the extract.

*Key words: goutweed (Aegopodium podagraria L.), ethanol, liver, lipid metabolism, cholesterol, triglycerides*

---

*Надійшла: 25.05.2015 р.*

**Контактна особа:** Товчига Ольга Володимирівна, кандидат фарм. наук, доцент, кафедра фармакології, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 57 706 30 69.