

# **ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО КОНЦЕНТРАТУ З ЯБЛУК НА МЕТАБОЛІЗМ ЛІПІДІВ В ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

Загайко А.Л., Кравченко Г.Б., Красільнікова О.А.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кількість пацієнтів з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) та кардіоваскулярними захворюваннями за даними медичної статистики значно збільшилася за останні роки і ця тенденція тільки посилюється. Глибокі порушення ліпідного обміну, які виникають як наслідок гіперкалорійного харчування є одним з головних чинників розвитку цих метаболічних порушень. Відповідно компенсація цього дисбалансу може допомогти відновити чутливість до інсуліну, гальмувати розвиток ожиріння, ЦД2 та кардіоваскулярних порушень. В цьому аспекті застосування рослинних препаратів, багатих на поліфеноли, здається дуже перспективним.

Метою даного експерименту було вивчення впливу поліфенольного концентрату з яблук (ПК) на метаболізм ліпідів в печінці щурів за умов експериментальної ІР та порівняння впливу ПК з кверцетином та епігалокатехінгалатом (ЕГКГ), які в великій кількості містяться в листях або плодах деяких рослин.

В експерименті використовували статевозрілих щурів-самців популяції Wistar масою 160-200 г, які були розподілені на 5 груп: 1 – інтактний контроль (ІК); 2 – експериментальна патологія (ЕП) – тварини, яким протягом 5 тижнів щодня внутрішньочеревинно вводили дексаметазон у дозі 15 мг/кг маси тіла та які утримувалися на гіперкалорійній дієті з додаванням фруктози (ГКДФ) – 60,3% фруктози, 18,3% білка, 5,2% жирів; 3 – група (КГ) тварин, яким на фоні експериментальної патології (див. групу ЕП) починаючи з 3-го тижня експерименту на протязі 2-ох тижнів внутрішньочеревинно вводили кверцетин («Кверцетин», ПАО НПСЦ «Борщаговський ХФЗ») у дозі 50 мг/кг; 4 – група (ЕГКГ) тварин, яким на фоні експериментальної патології (див. групу ЕП) починаючи з 3-го тижня експерименту протягом 2-ох тижнів внутрішньошлунково вводили ЕГКГ («Sigma-Aldrich») в дозі 30 мг/кг; 5 – група (ПКГ) тварин, яким на фоні експериментальної патології (див. групу ЕП) починаючи з 3-го тижня експерименту протягом 2-ох тижнів внутрішньошлунково вводили ПК (отриманий на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. Кошового О.М.) в дозі 9 мг поліфенолів на 100 г маси тіла. В кінці експерименту тварин декапітували, видаляли печінку та для визначення вмісту ліпідів екстрагували гомогенат печінки спирт:диетиловий ефіром. В екстракті визначали вміст холестеролу (ХС) за методом Лібермана-Бурхард,

триацилгліцеролів (ТГ) за допомогою стандартного набору реактивів «Фелісіт-діагностика» (м. Дніпро, Україна), неестерифікованих жирних кислот (ВЖК) методом за Лауреллом і Тибблінгом, загальних фосфоліпідів (ЗФЛ) визначали методом Блюра, загальних ліпідів (ЗЛ) визначали з допомогою наборів реактивів фірми «Фелісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). В експерименті було досліджено вміст глюкози та імунореактивного інсуліну, що підтвердило розвиток ІР.

Відомо, що дисбаланс у композиції ліпідів у печінці призводить до значних метаболічних порушень, які асоціюються з ІР. Наші результати показали, що експериментальна ІР призвела до значного на 67% збільшення рівня ЗЛ в печінці тварин (група ЕП) порівняно з ІК, причому вміст ЗФЛ був достовірно знижений – на 41%, а рівень ЗЛ зростав переважно за рахунок ТАГ (збільшення на 74%) та ВЖК (збільшення на 56%), хоча вміст ХС також підвищений на 43%. Це може бути результатом надлишкового надходження ліпідів до печінки та/або скорочення окиснення ВЖК, результатом чого буде накопичення внутріклітинних діацилгліцеролів (ДАГ, DAG). Можливим молекулярним механізмом стетогепатиту як одного з чинників ІР є те, що накопичення ДАГ активує протеїнкіназу С $\epsilon$  (ПКС $\epsilon$ , РКС $\epsilon$ ), що, в свою чергу, призводить до пригнічення стимульованого інсуліном фосфорилування тирозину в субстраті інсулінового рецептору 2 (CIP2, IRS2).

Є відомості, що біофлаваноїди, зокрема ЕГКГ, інгібують ПКС $\epsilon$  та збільшують кількість CIP2, таким чином впливаючи на низхідні сигнали у клітині. Результати нашого експерименту підтвердили, що додавання поліфенолів достовірно знижує накопичення ТАГ, ВЖК та ХС в тканині печінці експериментальних тварин та під впливом усіх використаних сполук збільшувався вміст ЗФЛ. Однак вплив різних рослинних поліфенолів, що вивчалися, відрізнявся. Так, введення ЕГКГ практично нормалізувало вміст ЗФЛ ( $39,4 \pm 1,7$  ммоль/г тк) порівняно з ІК ( $41,5 \pm 2,1$  ммоль/г тк.), в той час, як при введенні ПК вміст ЗФЛ складав  $37,9 \pm 1,4$  ммоль/г тк., при введенні кверцетину –  $32,4 \pm 1,2$  ммоль/г тк. В цей же час вміст ЗЛ суттєво зменшувався за рахунок значного зниження як ТАГ, так і ВЖК при введенні всіх досліджуваних сполук.

Таким чином, введення ПК та окремих поліфенолів достовірно знижували накопичення ТАГ та ВЖК, та збільшували вміст ЗФЛ в печінці у тварин з експериментальною ІР. Найбільш виразний ефект спостерігали при введенні ЕГКГ, однак його застосування може бути обмежене істотною токсичністю. Виходячи з того, що корекція метаболізму ліпідів є важливим компонентом комплексного лікування дисліпідемічних станів, застосування з цією метою препаратів, одержаних з яблук та багатих на поліфеноли, може мати велику перспективу.