

УДК 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37

Д. В. СЕМЕНІВ, Г. В. БЕЛІК, Т. О. КУЦЕНКО, Ю. В. СТОЛЕТОВ

Івано-Франківський національний медичний університет

Національний фармацевтичний університет

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ СУБСТАНЦІЙ АРОНІЇ ЧОРНОПЛІДНОЇ НА БІЛКОВИЙ ОБМІН

Експериментально досліджений вплив гідрофільної та ліпофільної субстанцій аронії чорноплідної на білковий обмін у щурів на моделях уремії та навантаження амінокислотами. Встановлено, що обидва препарати позитивно впливають на білковий обмін, але субстанція аронії гідрофільна чинить більш виражену гіпоазотемічну (антикатаболічну) дію, а субстанція аронії ліпофільна переважає за анаболічним ефектом, підвищуючи синтез РНК, ДНК та білка.

Ключові слова: білковий обмін; субстанція аронії гідрофільна; олія аронії; анаболічна дія; гіпоазотемічна дія

ВСТУП

На теперішній час, невидлячись на успіхи сучасної синтетичної хімії, рослинний світ залишається невичерпним джерелом отримання нових ліків [4]. Експериментальні та клінічні дослідження лікарських засобів рослинного походження свідчать про їх високу ефективність та безпечність при лікуванні багатьох захворювань, особливо хронічних [13].

Тому вже давно привернула увагу учених аронія чорноплідна, досвід застосування якої в медицині добре відомий [9] завдяки комплексу біологічно активних речовин (БАР) (каротиноїдів, ретиноїдів, фенольних сполук, вітамінів, мікро- та макроелементів тощо), на основі яких вже отримані фармакологічні та лікарські препарати [1-3, 5, 10, 12].

Такий фітохімічний склад аронії чорноплідної зумовлює наявність широкого спектра фармакодинаміки названої рослини, що підтверджене нашими попередніми експериментальними дослідженнями та даними літератури [12]. Так, встановлено, що БАР аронії чорноплідної серед інших чинять противиразкову, репаративну, гепатопротекторну дію [15], що реалізуються, зокрема, завдяки протизапальному, мембраностабілізуючому, антиоксидантному ефектам [14].

Також відомо, що в реалізації багатьох фармакологічних ефектів перспективних ліків і, зокрема, репаративного, противиразкового та гепатопротекторного дуже важливою є анаболічна поряд з нормалізуючою дією на білковий обмін у цілому. Остання включає здатність препаратів стимулювати синтез білка, нуклеїнових кислот, а також підсилювати

засвоєння азоту і азотовмісних речовин клітинами, тобто нормалізувати баланс «анаболізм-катаболізм» або зміщувати його у бік анаболізму.

Проте вплив БАР аронії чорноплідної на білковий обмін вивчений на сьогодні недостатньо, що пояснює наукове та практичне зацікавлення у дослідженні у цьому плані дії фармакологічних препаратів, отриманих з цієї рослини.

Саме тому метою даної роботи стало експериментальне вивчення впливу фармакологічних препаратів аронії чорноплідної на білковий обмін.

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження були субстанція аронії гідрофільна (САГ), що є стандартизованим соком плодів аронії чорноплідної, та субстанція аронії ліпофільна, що є стандартизованою олією аронії (ОА) чорноплідної.

За даними літератури [16] анаболічна та гіпоазотемічна (антикатаболічна) дії сумарних фітопрепаратів часто поєднуються, що зумовило проведення нами досліджень стосовно впливу САГ та ОА на білковий обмін за цими двома напрямками. Досліджувані препарати вводили в умовно терапевтичних дозах, встановлених у наших попередніх дослідженнях: САГ – 2 мл/кг, ОА – 0,1 мг/кг.

Дослідження гіпоазотемічної дії гідро- та ліпофільної субстанцій аронії проводили на моделі експериментальної уремії у щурів, викликаній змазуванням нирок 10 % спиртовим розчином йоду [8, 16]. Вплив препаратів оцінювали за показниками залишкового азоту (мг%) в крові через 40 діб після операції. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково протягом 40 діб після операції щоденно одноразово у добовій дозі.

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ САГ ТА ОА НА МОДЕЛІ УРЕМІЇ

Показник	Умови досліджу, (n=16)				
	інтактний контроль	контрольна патологія	САГ, 2 мл/кг	ОА, 0,1 мг/кг	Леспенефрил, 5 мл/кг
Залишковий азот, мг%	32,90 ± 0,85	59,60 ± 0,99*	38,70 ± 1,25 **/****	51,97 ± 1,13 **	34,82 ± 0,54 **/****/****

Примітки:

- 1) * – достовірно відносно інтактного контролю;
- 2) ** – достовірно відносно контрольної патології;
- 3) *** – достовірно відносно групи тварин, яких лікували САГ;
- 4) **** – достовірно відносно групи тварин, яких лікували ОА (p ≤ 0,05).

В експерименті використано білих безпородних щурів масою 170-210 г, яких розділили на 5 груп по 16 особин у кожній: 1 група – інтактний контроль, 2 група – контрольна патологія, 3-5 групи – тварини з модельною патологією, ліковані ОА в дозі 0,1 мг/кг, САГ – у дозі 2 мл/кг та препаратом порівняння леспенефрилом у дозі 5 мл/кг, відповідно.

Анаболічну дію САГ і ОА вивчали за здатністю утилізувати сечовину в серцевому м'язі за показником інкременту сечовини. У роботі була використана експериментальна модель навантаження тварин кристалічними амінокислотами, яку викликали внутрішньоочеревинним введенням препарату з кристалічних амінокислот «Альвезину нового» [11].

Субстанції аронії чорноплідної та препарати порівняння (кверцетин та олію обліпихи) вводили перорально 1 раз на добу вранці протягом 2 місяців.

В експерименті було використано білих безпородних щурів обох статей масою 170-200 г, які були розподілені на 5 груп по 8 особин в кожній: 1 група – контрольна патологія, 2-5 групи – тварини, ліковані САГ у дозі 2 мл/кг, ОА – у дозі 0,1 г/кг, кверцетином – у дозі 5 мг/кг, олією обліпихи – у дозі 0,1 г/кг.

Загальновідомо, що біосинтез білка зв'язаний з вмістом та функціонуванням нуклеїнових кислот. Тому для вивчення дії САГ та ОА на білоксинтетичну функцію клітин доцільно було дослідити їх вплив як на синтез нуклеїнових кислот – РНК та ДНК, так і саме на синтез білка у серці, печінці та нирках.

В експерименті з вивчення впливу субстанцій аронії на синтез нуклеїнових кислот і білка було використано білих безпородних щурів масою 170-200 г, які були розділені на 5 груп по 8 тварин у кожній: 1 група – інтактний контроль, 2-5 групи – тварини, яким вводили САГ у дозі 2 мл/кг, ОА – у дозі 0,1 г/кг, олію обліпихи – у дозі 0,1 г/кг, калію оротат – у дозі 100 мг/кг. Усі препарати, використані в ході експерименту, вводили інтактним тваринам перорально 1 раз на добу вранці протягом 2 місяців, після чого тварин виводили з досліджу та визначали відповідні показники.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження ефективності САГ та ОА на моделі уремії (табл. 1) встановлено, що відтво-

рення патології маніфестувалося значним достовірним збільшенням рівня залишкового азоту у крові: на 81,20 % у порівнянні з вихідним рівнем. Застосування досліджуваних препаратів аронії та препарату порівняння привело до зниження рівня залишкового азоту у крові, тобто зменшення явищ уремії.

Так, під впливом САГ даний показник значно – на 35,07 % знизився порівняно з групою нелікованих щурів, викликавши позитивні зміни, достовірно кращі порівняно як з групою контрольної патології, так і з групою тварин, яких лікували ОА у дозі 0,1 мг/кг (яка, до речі, виявила лише тенденцію до терапевтичного ефекту, викликавши зниження рівня залишкового азоту у крові тільки на 12,80 %). При цьому слід відмітити, що препарат порівняння леспенефрил у даному експерименті виявив максимальну терапевтичну дію, зменшивши рівень уремії (на 41,58%) достовірно краще порівняно з тваринами як нелікованих, так і усіх лікованих груп.

Таким чином, у результаті даного досліджу встановлено, що фармакологічні препарати аронії чинять гіпоазотемічний ефект, що більш виражений у САГ у порівнянні з ОА. При цьому доведено, що обидва препарати за даним ефектом поступаються відомому гіпоазотемічному препарату леспенефрилу.

Оскільки відомо, що гіпоазотемічний ефект може бути обумовлений нормалізацією як видільної функції нирок, так і процесів білково-енергетичного обміну, викликало зацікавлення дослідження анаболічної дії САГ та ОА.

Спочатку нами було досліджено здатність фармакологічних препаратів аронії впливати на білковий обмін, нормалізуючи рівень сечовини у тканинах.

Виходячи з результатів, наведених в табл. 2, у щурів, які не отримували лікування, у серцевому м'язі інкремент сечовини через 6 годин після введення «Альвезину нового» складав $542 \pm 12,3$ %, а через 12 годин – $186 \pm 10,1$ %. У щурів, яким на протязі двох місяців вводили препарати САГ та ОА, можливість засвоювати амінокислоти значно активізувалась. Так, під дією САГ це приводило до достовірного зниження інкременту сечовини, що складало через 6 годин $426 \pm 13,9$ % та через 12 годин – $116 \pm 6,0$ %, під дією олії аронії через 6 годин цей показник складав $456 \pm 12,7$ %, а через 12 годин – $136 \pm 5,7$ % (p < 0,001).

Таблиця 2

**ВПЛИВ СУБСТАНЦІЙ АРОНІЇ
НА «ІНКРЕМЕНТ СЕЧОВИНИ»**

Умови досліджу (n = 8)	Інкремент сечовини, %	
	через 6 год	через 12 год
Контрольна патологія	542 ± 12,3	186 ± 10,1
Ліковані САГ	426 ± 13,9*	116 ± 6,0*
Ліковані ОА	456 ± 12,7*	136 ± 5,7*
Ліковані олією обліпихи	440 ± 10,9*	140 ± 4,9*
Ліковані кверцетином	482 ± 15,2*	156 ± 7,9*

Примітка: * – достовірно відносно контрольної патології (p < 0,001).

При цьому досліджуваний показник дещо перевищував «інкремент сечовини» у кверцетину (482 ± 15,2 та 156 ± 7,9%, відповідно) та за активністю наближався до другого референс-препарату обліпихової олії (табл. 2).

Таким чином, у ході проведеного експерименту з вивчення анаболічної дії субстанцій аронії було доведено, що досліджувані об'єкти покращують засвоєння кристалічних амінокислот, що приводить до активації процесів утилізації азоту і цим самим виявлення анаболічної дії.

Другим кроком у вивченні анаболічної дії САГ та ОА було дослідження їх впливу на вміст РНК, ДНК та білка у тканинах внутрішніх органів.

У результаті проведеного дослідження встановлено (табл. 3), що під впливом субстанцій аронії відбувалося посилення синтезу нуклеїнових кислот у печінці щурів. При цьому при застосуванні ОА відмічалась більш виразна анаболічна дія (збільшення вмісту ДНК на 69 % і РНК на 33 % по відношенню до інтактного контролю) порівняно з ефектом САГ. Аналогічна тенденція спостерігалась при введенні референс-препаратів обліпихової олії та калію оротату.

Визначення вмісту загального білка у внутрішніх органах щурів (табл. 4) показало, що під впливом субстанцій аронії відмічалось збільшення даного показника. При цьому під дією ОА спостерігалась більш виражена білоксинтезуюча активність, а саме показник вмісту загального білка збільшився у серці на 87 %, у печінці – на 50 %, у нирках – на 54 %, ніж при введенні САГ (55 %, 29 %, 26 %, відповідно). Аналогічна дія відбувалась при введенні референс-препаратів обліпихової олії та калію оротату.

Таким чином, результати експериментальних досліджень показали, що субстанції аронії проявляють анаболічну дію (більш виражену у ОА), яка забезпечується достовірним підсиленням синтезу нуклеїнових кислот у печінці і загального білка у внутрішніх органах.

ВИСНОВКИ

Отже, на підставі вищевикладеного можна зробити висновок, що САГ та ОА стимулюють анаболічні процеси за рахунок підвищення засвоєння азото-

Таблиця 3

**ВПЛИВ СУБСТАНЦІЙ АРОНІЇ НА ВМІСТ
РНК І ДНК У ПЕЧІНЦІ**

Умови досліджу (n = 8)	Показники вмісту, мкг/мл	
	ДНК	РНК
Інтактний контроль	22,05 ± 0,47	53,11 ± 2,47
Ліковані САГ	30,35 ± 0,62	65,11 ± 1,92*
Ліковані ОА	37,18 ± 2,50*	70,54 ± 1,53*
Ліковані олією обліпихи	35,30 ± 1,34*	74,32 ± 2,11*
Ліковані калію оротатом	25,90 ± 0,56	64,45 ± 2,71*

Примітка: * – достовірно відносно інтактного контролю (p ≤ 0,05).

Таблиця 4

**ВПЛИВ СУБСТАНЦІЙ АРОНІЇ НА ВМІСТ
ЗАГАЛЬНОГО БІЛКА У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ**

Умови досліджу (n = 8)	Вміст загального білка, г/л		
	серце	печінка	нирки
Інтактний контроль	30,75 ± 2,80	30,14 ± 2,62	25,62 ± 4,12
САГ, 2 мл/кг	47,54 ± 2,10*	38,90 ± 2,51*	32,30 ± 1,48*
Олія аронії, 0,1 г/кг	57,54 ± 1,15*	45,54 ± 3,15*	39,47 ± 3,61*
Олія обліпихи, 0,1 г/кг	59,40 ± 2,10*	50,34 ± 2,10*	42,54 ± 2,67*
Калію оротат, 100 мг/кг	51,60 ± 6,60*	47,73 ± 1,54*	28,68 ± 1,56*

Примітка: * – достовірно відносно інтактного контролю (p ≤ 0,05).

вмісних речовин організмом та підвищення синтезу нуклеїнових кислот та білка. Про це свідчить також доведена здатність досліджуваних препаратів зменшувати явища азотемії, яка, враховуючи одержані нами дані, може реалізуватися завдяки так званому екстрауренальному механізму: посиленню утворення білків.

Встановлені ефекти САГ та ОА є важливими для пояснення противиразкової та репаративної дії названих препаратів, оскільки посилення білкового синтезу не лише сприяє нормалізації метаболізму, але й забезпечує регенераторні процеси в гострій фазі ушкодження тканин, що є корисним при патологіях, які супроводжуються виразкоутворенням, порушенням репарації, запаленням тощо.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Барабой В. А. Биоантиоксиданты / В. А. Барабой. – К., 2006. – 324 с.
2. Ветров П. П. Определение содержания липофильных веществ и суммы каротиноидов в растительном сырье / П. П. Ветров, С. В. Гарная, Л. Г. Долганенко // Хим.-фарм. журн. – 1989. – № 3. – С. 320.
3. Вигоров Л. И. Биологически активные вещества плодов рябины черноплодной и перспективы ее

- селекционного улучшения / Л. И. Вигоров // Научные чтения памяти академика М. А. Лысавенко. – 1973. – № 4. – С. 15-21.
4. Гаммерман А. Ф. Лекарственные растения: Растения – целители / А. Ф. Гаммерман, Г. Н. Кадаев, А. А. Яценко-Хмелевский. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высш. шк., 1990. – 542 с.
 5. Гарная С. В. Химико-технологические исследования плодов аронии черноплодной / С. В. Гарная // Фармац. журн. – 2002 – № 5. – С. 13-17.
 6. Гарная С. В. Физико-химическая характеристика липофильного комплекса аронии черноплодной / С. В. Гарная, П. П. Ветров // Материалы тез. доп. Всесоюз. науч.-техн. конф. – Х., 1990. – С. 10-11.
 7. Горчакова Н. О. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н. О. Горчакова, С. А. Олійник, К. Г. Гаркава // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7-13.
 8. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
 9. 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.
 10. Кудинов К. А. Черноплодная рябина / К. А. Кудинов, А. К. Сосин. – Архангельск: Север.-запад. книж. изд-во, 1972. – 19 с.
 11. Липкан Г. Н. Влияние альвезина «нового» на тромбопластинную активность тканей / [Г. Н. Липкан, М. В. Мадонн, И. В. Осадив и др.] // Гематол. и переливание крови. – 1990. – Вып. 25. – С. 41-44.
 12. Немятих О. Д. *Aronia melanocarpa*: фармакогностична характеристика, фармакологічна активність, застосування в медицині / О. Д. Немятих, І. І. Тернінко // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 9-15.
 13. Оболенцева Г. В. Лекарственное и лечебно-профилактическое средство из плодов аронии черноплодной / [Г. В. Оболенцева, Л. П. Брюзгинова, П. П. Ветров и др.] // Фармакол. аспекты изучения новых субстанций. Секция 4. – Х., 1999. – С. 220-221.
 14. Смолянинов А. Б. Современные подходы в метаболической фармако-терапии больных хроническим гастритом и язвенной болезнью / А. Б. Смолянинов, И. Н. Бойко. – С.Пб., 2004. – 72 с.
 15. Сторож Н. М. Биологическое действие природных антиоксидантов / Н. М. Сторож // Провизор. – 1998. – № 2. – С. 50-52.
 16. Товчига О. В. Дослідження сечогінної, нефропротекторної, гіпоурикемічної дії яглиці звичайної (*Aegorodium podagraria* L.) як основа для створення лікарських засобів: [автореф. дис. ... канд. фармац. наук] / О. В. Товчига. – Х., 2009. – 21 с.

УДК 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37**Д. В. Семенив, Г. В. Белик, Т. А. Куценко, Ю. В. Столетов****ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СУБСТАНЦИЙ АРОНИИ ЧЕРНОПЛОДНОЙ НА БЕЛКОВЫЙ ОБМЕН**

Экспериментально изучено влияние гидрофильной и липофильной субстанций аронии черноплодной на белковый обмен у крыс на моделях уремии и загрузки аминокислотами. Установлено, что оба изучаемых препарата положительно влияют на белковый обмен, однако субстанция аронии гидрофильная оказывает более выраженное гипоазотемическое (антикатаболическое) действие, а субстанция аронии липофильная – анаболическое, повышая синтез РНК, ДНК и белка.

Ключевые слова: белковый обмен; субстанция аронии гидрофильная; субстанция аронии липофильная (масло аронии); анаболическое действие; гипоазотемическое действие

UDC 615.017:616.079; 615. 2/.3.001.37**D. V. Semeniv, G. V. Belik, T. O. Kutsenko, Yu. V. Stoletov****INVESTIGATION OF EFFECTS OF ARONIA MELANOCARPA MEDICINES ON PROTEIN METABOLISM**

The effects of hydrophilic and lipophilic Aronia melanocarpa medicines on protein metabolism in rats on the models of uremia and aminoacid overload were experimentally studied. It was proved, that both of medicines cause positive effects on protein metabolism, but hydrophilic Aronia melanocarpa medicine causes more potent hyponitrogenemic (anticatabolic) effect in comparison to lipophilic Aronia melanocarpa medicine that has stronger anabolic effect due to increase of RNA, DNA and protein synthesis.

Key words: protein metabolism; hydrophilic Aronia melanocarpa medicine; lipophilic Aronia melanocarpa medicine (Aronia oil); anabolic effect; hyponitrogenemic (anticatabolic) effect

Адреса для листування:

61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Тел. (057)7063069. E-mail: farmacol@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 17.08.2015 р.