

К. О. Калько, Н. Ю. Духніч

Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: експериментальний метаболічний синдром, система ПОЛ-АОЗ, комплексна фармацевтична композиція, золотаві хом'яки

Метаболічний синдром (МС) – це симптомокомплекс, який характеризується інсулінорезистентністю, порушенням прооксидантно-антиоксидантного балансу організму з розвитком субхронічного запалення, дисліпідемією та є предиктором розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету типу 2 [1, 2].

Нинішній спосіб життя багатьох людей, який називають сучасним західним стилем життя [3], часто зі стресами, позитивним енергетичним балансом внаслідок малорухомого способу життя та неякісної їжі (висококалорійна та збагачена жирами, водночас бідна на нутрієнти та мікроелементи), порушенням хронобіологічних функцій/ритмів сприяє підвищенню захворюваності на МС [1]. Також встановлено, що поширеність МС серед населення планети виникає не лише через надмірно насичений жирами раціон, а пов'язана з комплексним впливом багатьох факторів харчування, коли превалює споживання продуктів із супермаркету та ресторанів швидкого харчування [4]. Враховуючи вищенаведене, важливим завданням є своєчасна профілактика та лікування МС.

Серед лікувальних засобів для фармакокорекції МС застосовують інсуліносенситайзери, зокрема, похідні бігуанідів – метформін, який є препаратом з доведеною ефективністю для лікування МС [5, 6]. Враховуючи важливість окисного стресу в розвитку МС, доцільним для профілактики МС є використання засобів з антиоксидантною дією [7]. Такими є рослинні фенольні субстанції (кверцетин), а також вітаміни (А, Е, С) [8, 9] та мікроелементи (цинк, селен) [10, 11], коректори функції мітохондрій (коензим Q) [12]. Описані дані висвітлюють позитивний вплив кожного з цих компонентів, проте ефект їхнього поєднаного застосування є невідомим.

Мета дослідження – вивчити вплив комплексної фармацевтичної композиції (КФК) Aevit premium на показники ПОЛ-АОЗ за експериментального МС (ЕМС) в хом'яків.

Матеріали та методи. Вплив КФК на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов ЕМС досліджували на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, що атестований Державним експертним центром МОЗ України. Під час експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом «день-ніч» і вільним доступом до води та корму. Усі маніпуляції проводили відповідно до

положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» [13]. Проведення експерименту узгоджено з Комісією з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (протокол від 25.06.2021 № 5).

ЕМС у хом'яків індуковано кафе-дієтою, яка імітувала моделі проблемного харчування сучасної людини та складалася зі смачних, промислово оброблених харчових продуктів, які призначені для споживання людиною, і враховувала різноманітність, новизну та вторинні властивості їжі, такі як запах і консистенція [14]. Низкою дослідників встановлено, що дієта кафетерію, яка відтворює схожий на сучасний західний спосіб харчування людини, є найадаптованішою моделлю для оцінки в експериментальних умовах впливу перспективних агентів, що можуть пропонуватися з метою фармакокорекції МС [15]. Згідно з даними літератури [16], найприйнятнішою кафе-дієтою, за допомогою якої була відтворена модель МС у хом'яків, була така, що містить 40 % жирів. Враховуючи вищенаведене, в експерименті були використані наступні складові: печиво «Крекер», «Пряжене молоко» (або інші види висококалорійного печива), картопляні чіпси – 45 %; маргарин вершковий (джерело жирів) – 40 %; гуляш Oregano соєвий (джерело білка) – 10 %; овочі (огірки, капуста тощо) – 5 %. Приготовлену суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду було замінено на 10 % розчин фруктози. Верифікацію моделі ЕМС проводили на 49 день досліду за зростанням маси тіла хом'яків (у 1,35 разу ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними), результатами тестів чутливості клітин до дії інсуліну та трива-

лістю гіперглікемії [відповідно у групі тварин контрольної патології порівняно з інтактними тваринами підвищення індексу НОМА-IR у 1,4 разу та підвищення HbA1c у 1,4 разу ($p < 0,05$); розвитком дисліпідемії [відповідно у групі тварин контрольної патології порівняно з інтактними тваринами у сироватці крові підвищення вмісту тригліцеридів у 2,0 разу ($p < 0,05$) та зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності у 1,25 разу ($p < 0,05$)].

Об'єкт дослідження – КФК (Aevit premium виробництва Акціонерного товариства «Київський вітамінний завод») такого складу: етилові ефіри омега-3 кислот – 280 мг; вітамін Е – 65 мг; коензим Q₁₀ – 30 мг; цинк (у складі цинку оксиду) – 15 мг; вітамін А – 1765 мкг; біотин – 150 мкг; селен (у складі натрію селеніту) – 100 мг і допоміжні речовини [17].

Золотаві хом'яки були стратифіковані за віком (6 міс.), масою тіла (150 г \pm 15 г) та рандомізовані на 5 дослідних груп по 6 тварин у кожній: I – інтактний контроль (ІК), хом'яки які споживали стандартний збалансований за білками, жирами, вуглеводами, вітамінами, макро- та мікроелементами харчовий раціон (виробник «ПФ ВІТА», м. Обухів, Україна); II – контрольна патологія (КП), хом'яки яким відтворювали ЕМС (описано вище); III – хом'яки з ЕМС, яким вводили КФК у дозі 25,8 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш), що була встановлена як умовно-ефективна на моделі інсулінорезистентності в щурів [18, 19]; IV – хом'яки з ЕМС, яким вводили в/ш препарат порівняння вітамін Е (віт. Е р-н олійн. 10 %, 20 мл, виробництва ЛЕКХІМ, Україна [20]) у дозі 100 мг/кг, що використовується в експерименті й є ефективною за ЕМС [21]; V – тварини з ЕМС, яким в/ш вводили метформін («Сіофор»

таб. 500 мг № 60, виробництва Берлін-хеми, Німеччина [22]) у дозі 60 мг/кг, яку розраховували за допомогою коефіцієнта видової чутливості [23] з добової дози для людини. Середня добова доза для людини масою тіла 70 кг складає 1000 мг/добу; 1000 мг/70 кг = 14,3 мг/кг для людини. Добова доза для щурів і сирійських золотавих хом'яків складає 14,3 мг/кг – 0,45, X мл/кг-1,89. X = 60 мг/кг метформіну на добу. Досліджувану КФК та препарати порівняння застосовували, починаючи з 5 тижня моделювання МС, упродовж 3 тижнів (21 день), тобто у лікувальному режимі.

Виведення хом'яків усіх груп з експерименту та вилучення печінки для подальших біохімічних досліджень було проведено на другий день після закінчення введення досліджуваних речовин. Евтаназію тварин здійснювали в CO₂-камері. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали за вмістом відновленого глутатіону (ВГ) [24], активністю каталази [25] та супероксиддисмутази (СОД) [26] у тканині печінки. Оцінку стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) проводили за вмістом тіобарбітурової кислоти активних продуктів (ТБК-АП) [27] у тканині печінки.

Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica 10,0 (StatSoft, Inc., США), перевіряли нормальність розподілу з використанням критерію W-Шапиро-Уїлка. Було виявлено, що дані підлягають ненормальному розподілу, тому використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні, результати представляли як медіану (Me) та інтерквартильний розмах (25–75 процентиля). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм «Statistica» [28].

Результати та їх обговорення. Тривале перебування хом'яків групи контрольної патології на раціоні кафе-дієти призводило до дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило зниження вмісту ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,5 разу ($p < 0,05$) і каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин ІК у тканині печінки та тлі зростання вмісту ТБК-АП у 2,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з ІК (таблиця).

Застосування тваринам класичного інсуліносенситайзера з групи бігуанідів метформіну через непрямі механізми дії препарату сприяло відновленню балансу в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчить зростання вмісту ВГ у 1,2 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,15 разу ($p < 0,05$) та каталази в 1,2 разу ($p < 0,05$) у тканині печінки на тлі зниження вмісту ТБК-АП у 1,5 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин з ЕМС (таблиця).

Під дією вітаміну Е у хом'яків спостерігалось достовірно значуще зростання вмісту ВГ у 1,6 разу ($p < 0,05$), активності СОД та каталази в 1,4 разу ($p < 0,05$) за умов одночасного зниження вмісту ТБК-АП у 2,4 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин з ЕМС.

Введення тваринам досліджуваної КФК сприяло зростанню вмісту ВГ у 1,8 разу ($p < 0,05$), активності СОД у 1,6 разу ($p < 0,05$) та каталази в 1,7 разу ($p < 0,05$) на тлі зниження вмісту ТБК-АП у 2,6 разу ($p < 0,05$) порівняно з відповідними показниками тварин з ЕМС. За впливом на всі досліджувані показники КФК достовірно значуще перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е.

Отримані результати щодо дисбалансу системи ПОЛ-АОЗ на тлі ЕМС корелюють з результатами інших

Показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за експериментального метаболічного синдрому та впливу комплексної фармацевтичної композиції (Me; LQ; UQ)

Умови дослід/ досліджувані показники	Відновлений глутатіон, мкмоль/г білка	Каталаза, мккатал/г білка	Супер-оксиддис-мутаза, ум. од./хв · г білка	Тіобарбітурової кислоти активні продукти, нмоль/г білка
Інтактний контроль	22,05 (20,73; 23,15)	35,80 (35,25; 36,28)	74,90 (73,53; 76,20)	2,01 (2,00; 2,03)
Експериментальний метаболічний синдром	12,15* (12,02; 12,31)	21,36* (21,26; 21,85)	49,23* (48,87; 49,89)	4,97* (4,89; 5,02)
Експериментальний метаболічний синдром + Комплексна фармацевтична композиція, 25,8 мг/кг	22,10 [®] , €., # (21,74; 22,79)	37,20 [®] , €., # (36,79; 37,81)	77,81 [®] , €., # (76,73; 78,04)	1,90 [®] , €., # (1,85; 1,94)
Експериментальний метаболічний синдром + Вітамін E, 100 мг/кг	18,93 [®] (18,79; 19,09)	30,65 [®] (30,01; 31,03)	69,73 [®] (69,35; 70,26)	2,09 [®] (2,02; 2,13)
Експериментальний метаболічний синдром + Метформін, 60 мг/кг	14,79 [®] (14,70; 14,97)	25,95 [®] (25,78; 26,09)	56,94 [®] (56,36; 57,13)	3,27 [®] (3,20; 3,32)

Примітка. *Вірогідно щодо показників тварин ІК, $p < 0,05$, [®]вірогідно щодо показників тварин КІ, $p < 0,05$, €вірогідно щодо показників тварин, яким вводили метформін, $p < 0,05$, #вірогідно щодо тварин, яким вводили вітамін E, $p < 0,05$.

дослідників [29, 30], якими також встановлено, що дієта кафетерію викликає активацію оксидативного стресу та значні порушення маркерів антиоксидантів і процесів ПОЛ у багатьох тканинах та органах [31]. Сьогодні добре встановлена важливість окиснювального стресу та хронічного запалення в етіології МС [7]. У результаті оксидативного стресу утворюються активні форми кисню (АФК), які викликають пошкодження клітин через порушення функції мітохондрій, окисну модифікацію білків, ПОЛ і погіршення антиоксидантної функції в метаболічних процесах [32]. Таргетними точками або основними мішенями атаки АФК, які гіперпродукуються в організмі в

разі МС, є ліпіди, які присутні в плазмі, мітохондріях і мембранах ендоплазматичного ретикулуму. Кінцеві продукти ПОЛ, що відомі як ліпід-пероксидази, можуть бути токсичними для клітини й зазвичай нейтралізуються системою глутатіону [33, 34]. Однак багато досліджень показали, що в пацієнтів з МС спостерігається нижчий рівень ВГ та знижена активність ферментів антиоксидантного захисту в плазмі на тлі вищих рівнів біомаркерів окисного пошкодження, ніж у здорових осіб, що може бути також додатковим фактором активації та розвитку окиснювального стресу [7, 35].

Білки та нуклеїнові кислоти можуть піддаватися переокисленню

окисненню та нітрозилуванню, що також призводить до утворення вільних радикалів і зменшує антиоксидантний захист, викликаючи оксидативний/нітрозативний стрес [36]. Згодом саме активація процесів вільнорадикального окиснення на тлі хронічної гіперглікемії стає ключовим фактором формування інсулінорезистентності та порушення толерантності до глюкози [37]. Дисфункція тканин посилює оксидативний стрес і запалення, що призводить до посилення експресії адипокінів, делеції фактора 2, пов'язаного з ядерним фактором E2 (Nrf2), ендотеліальної дисфункції та гіпертензії, спричиненої ожирінням. Встановлений позитивний фармакологічний ефект метформіну на дисбаланс системи ПОЛ-АОЗ ймовірно зумовлений здатністю препарату активувати сигнальний шлях Nrf2/НО-1 та пригнічувати оксидативний стрес, що викликаний гіперглікемією [38]. Добре відомою є здатність вітаміну Е пригнічувати процеси ПОЛ через властиву йому пряму антиоксидантну дію, яка реалізується шляхом пригнічення оксидативного та нітрозативного стресу, а також запалення низьких градацій [39].

Механізм дії КФК на стан системи ПОЛ-АОЗ на тлі ЕМС, який індукований кафе-дієтою, є полівалентним. Встановлено здатність КФК пригнічувати оксидативний стрес і сприяти нормалізації балансу в системі ПОЛ-АОЗ, що зумовлено реалізацією прямої та непрямої антиоксидантної дії її складових, а також спроможністю останніх чинити метаболітотропну дію.

Етиловим ефірам омега-3 кислот притаманна власна антиоксидантна дія [40], зменшення утворення АФК шляхом поглинання супероксидів і збільшення експресії та/або активності молекул, які захищають від

АФК [41], тобто механізм пригнічення утворення АФК під дією етилових ефірів омега-3 кислот є полівекторним. Зокрема, етилові ефіри омега-3 кислот є потужними індукторами експресії PPAR γ в адипоцитах і преадипоцитах. PPAR регулюють експресію мітохондріальних окисних генів і захищають від окисного стресу [42], тобто, етилові ефіри омега-3 кислот інгібують утворення АФК в адипоцитах і нормалізують функції мітохондрій. Крім того, етилові ефіри омега-3 кислот підвищують рівень глутатіонпероксидази та СОД і зменшують рівні фагоцитарної та тканино-специфічної НАДФН-оксидази [43]. Прояв антиоксидантних властивостей етилових ефірів омега-3 кислот спостерігали в інших типах клітин і тканин [41].

Коензим Q₁₀ є потужним антиоксидантом і важливим компонентом окиснювально-відновного процесу в усіх клітинних мембранах [44]. Коензим Q₁₀ здатний послаблювати мітохондріальну дисфункцію, що спричинена оксидативним стресом при МС [45]. Також встановлено здатність коензиму Q₁₀ за тривалого застосування пригнічувати окисну та нітративну активність на тлі ЕМС у щурів [46]. Коензим Q₁₀ може зменшувати утворення вільних радикалів у результаті реакції з ліпідами або кисневих радикалів шляхом прямого відновлення назад до токоферолу [47].

Спроможність пригнічувати оксидативний стрес у печінці, який викликаний високожировою дієтою, є характерною також біотину [8]. Сполуки селену стимулюють активність й експресію антиоксидантних ферментів, що містять селен, особливо GPX1 [49], який нейтралізує H₂O₂, що утворений у результаті оксидативного стресу [11]. Встановлено

синергічний антиоксидантний ефект при сумісному застосуванні вітаміну Е та селену порівняно з лікуванням одним антиоксидантом [50]. Здатність цинку покращувати чутливість до дії інсуліну є загальновідомою [51]. Також нами в попередніх дослідженнях уже було встановлено виражену позитивну фармакологічну дію КФК на перебіг ЕМС в щурів, який викликаний високожировою дієтою [17, 19].

Результати проведених досліджень свідчать про позитивний вплив КФК з торговою назвою Aevit Premium (виробництва Київський вітамінний завод), що містить етилові ефіри омега-3 кислот, вітамін Е, коензим Q₁₀, цинк, вітамін А, біотин, селен, на стан системи ПОЛ-АОЗ у хом'яків з ЕМС. Компоненти КФК можуть зменшити оксидативний стрес і знижувати ризик розвитку МС або його подальше прогресування. Ці результати обґрунтовують доцільність застосування КФК у комплексній фармакокорекції МС.

Висновки

1. Тривале перебування хом'яків групи контрольної патології на раціоні кафе-дієти призводило до розвитку ЕМС з дисбалансом у системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило зниження вмісту ВГ, активності СОД та каталази в тканині печінки та збільшення вмісту ТВК-АП.
2. Досліджувана КФК сприяла відновленню балансу в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило збільшення вмісту ВГ, активності СОД, зростання каталази й одночасне зниження вмісту ТВК-АП. Встановлена здатність КФК пригнічувати оксидативний стрес і сприяти нормалізації балансу в системі ПОЛ-АОЗ обумовлена реалізацією прямої та непрямой антиоксидантної дії її складових, а також спроможністю останніх чинити метаболітотропну дію.
3. КФК достовірно значуще перевищувала дію препаратів порівняння метформіну та вітаміну Е за впливом на всі досліджувані показники системи ПОЛ-АОЗ.

1. Diet and metabolic syndrome: a narrative review. F. Angelico, F. Baratta, M. Coronati et al. *Internal and emergency medicine*. 2023. V. 18 (4). P. 1007–1017. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03226-7>.
2. Lemieux I., Després J. P. Metabolic syndrome: past, present and future. *Nutrients*. 2020. V. 12 (11). P. 3501. <https://doi.org/10.3390/nu12113501>.
3. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. B. Ruiz-Núñez, L. Pruijboom, D. A. Dijck-Brouwer, F. A. Muskiet. *J. Nutr. Biochem*. 2013. V. 24 (7). P. 1183–1201.
4. Nonalcoholic fatty liver disease: lifestyle and quality of life. I. Vachliotis, A. Goulas, P. Papaioannidou, S. A. Polyzos. *Hormones (Athens)*. 2022. V. 21 (1). P. 41–49.
5. Dapagliflozin, metformin, monotherapy or both in patients with metabolic syndrome. L. Cheng, Q. Fu, L. Zhou et al. *Scientific reports*. 2021. V. 11 (1). P. 24263. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03773-z>.
6. Metformin improves skeletal muscle microvascular insulin resistance in metabolic syndrome. L. A. Jahn, L. Hartline, Z. Liu, E. J. Barrett. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 2022. V. 322 (2). P. E173–E180. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00287.2021>.
7. Mechanisms of oxidative stress in metabolic syndrome. S. K. Masenga, L. S. Kabwe, M. Chakulya, A. Kirabo. *International journal of molecular sciences*. 2023. V. 24 (9). P. 7898. <https://doi.org/10.3390/ijms24097898>.
8. Carotenoids, vitamin A, and their association with the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. M. A. Beydoun, X. Chen, K. Jha et al. *Nutrition reviews*. 2019. № 77 (1). P. 32–45. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy044>.
9. Role of vitamin D in the metabolic syndrome. L. Melguizo-Rodríguez, V. J. Costela-Ruiz, E. García-Recio et al. *Nutrients*. 2021. V. 13 (3). P. 830. <https://doi.org/10.3390/nu13030830>

10. Association of zinc serum level with metabolic syndrome in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study. M. Qorbani, N. Movasaghi, N. Mohammadian Khonsari et al. *Frontiers in nutrition*. 2022. V. 9. P. 932746. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.932746>.
11. *Steinbrenner H., Duntas L. H., Rayman M. P.* The role of selenium in type-2 diabetes mellitus and its metabolic comorbidities. *Redox biology*. 2022. V. 50. P. 102236. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102236>.
12. Effects of curcumin and/or coenzyme Q10 supplementation on metabolic control in subjects with metabolic syndrome: a randomized clinical trial. A. A. Sangouni, M. Taghdir, J. Mirahmadi et al. *Nutrition journal*. 2022. V. 21 (1). P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00816-7>.
13. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 p.
14. *Lalanza J. F., Snoeren E. M. S.* The cafeteria diet: a standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. V. 122. P. 92–119.
15. A restricted cafeteria diet ameliorates biometric and metabolic profile in a rat diet-induced obesity model. A. Subias-Gusils, N. Boqué, A. Caimari et al. *International journal of food sciences and nutrition*. 2021. V. 72 (6). <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1870037>.
16. A hamster model of diet-induced obesity for preclinical evaluation of anti-obesity, anti-diabetic and lipid modulating agents. L. S. Dalbøge, P. J. Pedersen, G. Hansen et al. *PLoS One*. 2015. V. 12. No. 10 (8). P. e0135634.
17. Аевіт преміум (Aevit premium): інструкція для медичного застосування. URL: <https://compendium.com.ua/info/350158/aevit-premium/>.
18. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome. O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 3. P. 1705–1716.
19. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. N. Yu. Dukhnich, O. Ya. Mishchenko, K. O. Kalko et al. *Pharmacology online*. 2021. V. 2. P. 1192–1202.
20. Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://compendium.com.ua/dec/271688/>.
21. Effects of liraglutide and vitamin E in fructose-induced metabolic syndrome in rats. A. Geddawy, M. Hussain, M. Y. Kamel et al. *Pharmacology*. 2017. V. 99 (1–2). P. 48–56. <https://doi.org/10.1159/000449429>.
22. Сіофор: інструкція для медичного застосування. [Електронний ресурс]. URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=38861>.
23. *Рыболовлев Ю. Р., Сидяров Д. П., Афонин Н. И.* Прогностическая оценка безопасности веществ для человека по константам их биологической активности. Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм: тез. докл. науч. конф. Москва, 16–18 декабря 1981 г. М., 1981. С. 9–10.
24. *Глушков С. И.* Нарушения системы глутатиона и их роль в патогенезе острых интоксикаций ксенобиотиками с различными механизмами токсического действия: автореф. дис. на соискание учен. степени д. мед. н. СПб, 2006. 44 с.
25. Метод определения активности каталазы. М. А. Королюк и др. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
26. *Сирота Т. В.* Новый подход в исследовании процесса аутоокисления адреналина и использования его для измерения активности супероксиддисмутазы. *Вопросы медицинской химии*. 1999. Т. 45, № 3. С. 263–272.
27. *Гаврилов Б. В., Мишкорудная М. И.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983. № 3. С. 33–36.
28. *Lee P. N., Lovel D.* Statistics for toxicology. General and applied toxicology; eds. B. Ballantyne et al. London: John Wiley and Sons, Ltd, 2009. P. 675–691.
29. Dietary supplementation with a specific melon concentrate reverses vascular dysfunction induced by cafeteria diet. J. Carillon, B. Jover, J. P. Cristol et al. *Food & nutrition research*. 2016. V. 60. P. 32729. <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.32729>.
30. Cafeteria diet-induced obesity causes oxidative damage in white adipose. A. R. Johnson, M. D. Wilkerson, B. P. Sampey et al. *Biochemical and biophysical research communications*. 2016. V. 473 (2). P. 545–550. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.03.113>.
31. Brief daily access to cafeteria-style diet impairs hepatic metabolism even in the absence of excessive body weight gain in rats. A. M. Giudetti, M. V. Micioni Di Bonaventura, A. Ferramosca et al. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2019. V. 34 (7). P. 9358–9371. <https://doi.org/10.1096/fj.201902757R>.
32. Oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. S. J. Forrester, D. S. Kikuchi, M. S. Hermandes et al. *Circ. Res*. 2018. V. 122. P. 877–902.

33. The chemistry of reactive oxygen species (ROS) revisited: outlining their role in biological macromolecules (DNA, lipids and proteins) and induced pathologies. C. A. Juan, J. M. Pérez de la Lastra, F. J. Plou, E. Pérez-Lebeña. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 4642.
34. Gaschler M. M., Stockwell B. R. Lipid peroxidation in cell death. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017. V. 482. P. 419–425.
35. The mediterranean diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients. L. Bekkouche, M. Bouchenak, W. J. Malaisse, D. A. Yahia. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab.* 2014. V. 46. P. 274–282.
36. Functions of reactive oxygen species in apoptosis and ganoderic acid biosynthesis in ganoderma lucidum. J. Zhu, F. Wu, S. Yue et al. *FEMS Microbiol. Lett.* 2019. V. 366. P. fnaa015.
37. Oxidative stress and low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: controversies and new insights. A. Mancini, C. Bruno, E. Vergani et al. *International journal of molecular sciences.* 2021. V. 22 (4). P. 1667. <https://doi.org/10.3390/ijms22041667>.
38. Metformin suppresses oxidative stress induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis. B. Chen, Q. He, J. Yang et al. *Life sciences.* 2023. V. 312 P. 121092. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121092>.
39. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies. S. K. Wong, K. Y. Chin, F. H. Suhaimi et al. *Frontiers in pharmacology.* 2017. No 8. P. 444. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00444>.
40. Role of omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: the debate continues. S. C. R. Sherratt, P. Libby, M. J. Budoff et al. *Current atherosclerosis reports.* 2023. V. 25 (1). P. 1–17. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01075-x>.
41. Fan C., Zirpoli H., Qi K. n-3 fatty acids modulate adipose tissue inflammation and oxidative stress. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2013. V. 16 (2). P. 124–132. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32835c02c8>.
42. Damiano F., Gnani G. V., Siculella L. Citrate carrier promoter is target of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma in hepatocytes and adipocytes. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. V. 44. P. 659–668.
43. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species increases expression of monocyte chemotactic factor genes in cultured adipocytes. C. Y. Han, T. Umemoto, M. Omer et al. *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. P. 10379–10393.
44. Coenzyme Q10 in aging and disease. A. Gasmi, G. Bjørklund, P. K. Mujawdiya et al. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022. P. 1–13. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2137724>.
45. Effects of curcumin and/or coenzyme Q₁₀ supplementation on metabolic control in subjects with metabolic syndrome: a randomized clinical trial. A. A. Sangouni, M. Taghdir, J. Mirahmadi et al. *Nutrition journal.* 2022. V. 21(1). P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00816-7>.
46. Beneficial effect of coenzyme Q₁₀ on increased oxidative and nitrate stress and inflammation and individual metabolic components developing in a rat model of metabolic syndrome. M. Kunitomo, Y. Yamaguchi, S. Kagota, K. Otsubo. *Journal of pharmacological sciences.* 2008. V. 107 (2). P. 128–137. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0072365>.
47. NADH and NADPH-dependent reduction of coenzyme Q at the plasma membrane. A. Arroyo, V. E. Kagan, V. A. Tyurin et al. *Antioxid Redox Signal.* 2000. V. 2 (2). P. 251–262.
48. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. A. Aguilera-Mendez, M. G. Hernández-Equihua, A. C. Rueda-Rocha et al. *Nutrition research.* V. 57. P. 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.06.007>.
49. Selenoprotein P protects endothelial cells from oxidative damage by stimulation of glutathione peroxidase expression and activity. H. Steinbrenner, E. Bilgic et al. *Free Radical Research.* 2006. V. 40. No. 9. P. 936–943. <https://doi.org/10.1080/10715760600806248>.
50. Selenium and vitamin E ameliorate lead acetate-induced hepatotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, mRNA of heat shock proteins, and NF-κB production. N. M. Mesalam, M. A. Ibrahim, M. R. Mousa, N. M. Said. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements.* 2023. V. 79. P. 127256. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2023.127256>.
51. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. X. Miao, W. Sun, Y. Fu et al. *Front. Med.* 2013. V. 7 (1). P. 31–52. <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0251-9>.

К. О. Калько, Н. Ю. Духніч

Вплив комплексної фармацевтичної композиції на показники системи ПОЛ-АОЗ печінки за умов експериментального метаболічного синдрому в хом'яків

Сьогодні спосіб життя багатьох людей, який називають сучасним західним стилем життя, призводить до поширеності метаболічного синдрому (МС), своєчасна профілактика та лікування якого є край важливою задачею.

Мета дослідження – встановити вплив комплексної фармацевтичної композиції (КФК) (Aevit premium) на показники системи ПОЛ-АОЗ за умов експериментального МС (ЕМС) у сирійських золотавих хом'яків.

МС у сирійських золотавих хом'яків індукували кафе-дієтою, складовими якої були суміш з промислово-оброблених харчових продуктів з вмістом жирів не менше ніж 40 %. Приготовлену суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду було замінено на 10 % р-н фруктози. Досліджувану КФК (25,8 мг/кг) і препарати порівняння метформін (60,0 мг/кг) і вітамін Е (100 мг/кг) застосовували внутрішньошлунково, починаючи з 5 тижня моделювання МС упродовж 3 тижнів (21 день), тобто, у лікувальному режимі.

Тривале перебування хом'яків групи контрольної патології на раціоні кафе-дієти призводило до розвитку МС, дисбалансу в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчило зниження вмісту відновленого глутатіону (ВГ), активності супероксиддисмутази (СОД) та каталази в тканині печінки та на тлі зростання вмісту тіобарбітурової кислоти активних продуктів (ТБК-АП). Досліджувана КФК сприяла відновленню балансу в системі ПОЛ-АОЗ: збільшення вмісту ВГ, активності СОД та каталази та одночасне зменшення вмісту ТБК-АП. Встановлена здатність КФК пригнічувати оксидативний стрес та сприяти нормалізації балансу в системі ПОЛ-АОЗ обумовлена реалізацією прямої та непрямої антиоксидантної дії її складових (етилловими ефірами омега-3 кислот, вітаміном Е, коензимом Q₁₀, цинком, вітаміном А, біотином, селеном), а також спроможністю останніх чинити метаболіотропну дію. За виразністю коригуючого впливу на стан системи ПОЛ-АОЗ печінки хом'яків в умовах ЕМС КФК переважала препарати порівняння метформін та вітамін Е.

Отримані результати обґрунтовують доцільність застосування КФК у комплексній фармакокорекції МС.

Ключові слова: експериментальний метаболічний синдром, система ПОЛ-АОЗ, комплексна фармацевтична композиція, золотаві хом'яки

K. O. Kalko, N. Yu. Dukhnich

Influence of complex pharmaceutical composition on the indicators of lipid peroxidation-antioxidant protection system under experimental metabolic syndrome in hamsters

Today, taking into account the lifestyle of many people, so called the modern Western lifestyle, leads to the prevalence of metabolic syndrome (MS), timely prevention and treatment of the latter is extremely important.

The aim of the study is to establish the effect of complex pharmaceutical composition (CPhC) (Aevit premium) on the indicators of the system of lipid peroxidation-antioxidant protection (LP-APS) under conditions of experimental MS (EMS) in Syrian golden hamsters.

EMS in Syrian golden hamsters was caused by a cafe diet, the components of which were a mixture of industrially processed food products with no less than 40% fat. The prepared mixture was given to animals for 7 weeks (49 days). Drinking water was replaced with 10% fructose. The investigated CPhC (25.8 mg/kg) and comparative drugs: metformin (60.0 mg/kg) and vitamin E (100 mg/kg) were used starting from the 5th week of MS simulation for 3 weeks (21 days) in the treatment mode.

Long-term stay of the hamsters of the control pathology group on the cafe-diet led to development of EMS, an imbalance in the LP-APS system, which was evidenced by a decrease in the content of reduced glutathione (RG), super-oxide dismutase and catalase activities in the liver tissue, and against the background of an increase in the content of thiobarbituric acid reactive substances. The studied CPhC contributed to the restoration of the balance in the LP-APS system, which was evidenced by the increase in the content of RG, super-oxide dismutase and catalase activities while simultaneously reducing the content of thiobarbituric acid reactive substances. The established ability of CPhC to suppress oxidative stress and contribute to the normalisation of the balance in the LP-APS system is due to the implementation of direct and indirect antioxidant effects of its components (ethyl esters of omega-3 acids, vitamin E, coenzyme Q₁₀, zinc, vitamin A, biotin, selenium), as well as the ability of the latter to exert a metabolitotropic effect. According to the expressiveness of the corrective effect on the indicators of the LP-APS system of the hamsters liver under EMS CPhC prevailed comparison drugs metformin and vitamin E.

The results obtained substantiate the expediency of CPhC use in complex pharmacological correction of MS.

Key words: experimental metabolic syndrome, LP-APS system, complex pharmaceutical composition (CPhC), golden hamsters

Надійшла: 26 липня 2023 р.

Прийнята до друку: 23 серпня 2023 р.

Контактна особа: Калько Катерина Олександрівна, Національний фармацевтичний університет, буд. 53, вул. Пушкінська, м. Харків, 61002. Тел.: + 38 0 96 943 17 94.
Електронна пошта: ketrin27kalko@gmail.com