

Harkusha, I. V., Korniyenko, V. I., Ladogubets, E. V., & Duchenko, E. A. (2024). The influence of benfuram on the state of lipid metabolism in rats on the background of simulated hypercholesterolemia. *Actual Issues of Modern Science. European Scientific e-Journal*, 28, 139–145. Ostrava. (In Ukr.)

DOI: 10.47451/med2024-01-02

The paper is published in Crossref, ICI Copernicus, BASE, Zenodo, OpenAIRE, LORY, Academic Resource Index ResearchBib, J-Gate, ISI International Scientific Indexing, ADL, JournalsPedia, Scilit, EBSCO, Mendeley, and WebArchive databases.



Ivan V. Harkusha, Candidate of Veterinary Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Department of Pharmacology and Parasitology, State Biotechnological University. Kharkiv, Ukraine.

E-mail: 0957785723@btu.kharkov.ua

ORCID 0000-0002-6249-2878

Valentina I. Korniyenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Director, Ukrainian Laboratory of Bioresources and Product Safety of the Agro-Industrial Complex, National University of Bioresources and Environmental Studies of Ukraine. Kyiv, Ukraine.

E-mail: kormy.val@btu.kharkov.ua

ORCID 0000-0003-0403-7727

Elena V. Ladogubets, Candidate of Biological Sciences (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Parasitology, State Biotechnological University. Kharkiv, Ukraine.

E-mail: ladog.el@btu.kharkov.ua

ORCID 0000-0002-0977-5940

Ekaterina A. Duchenko, Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Associate Professor of the Department of Pharmacology and Parasitology, State Biotechnological University. Kharkiv, Ukraine.

E-mail: duch.ek@btu.kharkov.ua

The Influence of Benfuram on the State of Lipid Metabolism in Rats on the Background of Simulated Hypercholesterolemia

Abstract: The study purpose was to research the effect of course administration of benfuram on lipid metabolism during experimental hypercholesterolemia in laboratory animals. Experimental hypercholesterolemia in animals was accompanied by the reduce of the high-density lipoproteins (HDL-C) level by 22.2% with a simultaneous increase in total cholesterol (TC) of 2.11 times, increased of low-density lipoprotein (LDL-C) levels in 5.89 times and very low-density lipoproteins (LDL-VLDL) by 2.59 times, the common lipid in 1.61 times and in 2.52 times for triacylglycerols. The treatment of the experimental hypercholesterolemia by benfuram helped to raise the high-density lipoprotein (HDL-C) level by 18.1% with a simultaneous decrease of total cholesterol by 37.8% in rat plasma, decrease in the LDL-C amount by 22.8%, very low-density lipoproteins (VLDL-cholesterol) – 68.6%, triacylglycerol 59.1%, total lipids for 3.5% in comparison with EH. Benfuram is a promising substance for further search of the specific activity with the purpose to create an effective drug for the lipid metabolism regulation. Based on the results of the above study, the authors concluded that (1) against the background of experimental hypercholesterolemia under the action of benfuram and nicotinic acid in the blood serum, a shift in most indicators of lipid metabolism towards normalization was observed; (2) benfuram is a promising organic compound for further study of pharmacological properties and safety in order to create an effective drug for correcting lipid metabolism on its basis.

Keywords: bemfuram, experimental hypercholesterolemia, lipid metabolism, nicotinic acid.

Іван Вячеславович Гаркуша, кандидат ветеринарних наук, доцент, кафедра фармакології та паразитології, Державний біотехнологічний університет. Харків, Україна.

ORCID 0000-0002-6249-2878

Валентина Іванівна Корниїєнко, доктор біологічних наук, професор, директор, Українська лабораторія якості та безпеки продукції агропромислового комплексу, Національний університет біоресурсів та природокористування України. Київ, Україна.

ORCID 0000-0003-0403-7727

Олена Василівна Ладогубець, кандидат біологічних наук, доцент, кафедра фармакології та паразитології, Державний біотехнологічний університет. Харків, Україна.

ORCID 0000-0002-0977-5940

Катерина Андріївна Дученко, кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології та паразитології, Державний біотехнологічний університет. Харків, Україна.

Вплив бенфураму на стан ліпідів метаболізм у щурів на тлі симуляції гіперхолестеринемії

Анотація: Метою дослідження було вивчення впливу курсового призначення бенфураму на ліпідний обмін під час експериментальної гіперхолестеринемії у лабораторних тварин. Експериментальна гіперхолестеринемія у тварин супроводжувалася зниженням рівня ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 22,2% з одночасним збільшенням вмісту загального холестерину (ЗХС) в 2,11 рази, підвищенням рівня ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) в 5,89 рази, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) в 2,59 рази, загальних ліпідів в 1,61 рази та триацилгліцеролів в 2,52 рази. Проведене лікування експериментальної гіперхолестеринемії бенфурамом сприяло підвищенню рівня ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 18,1% з одночасним зниженням в плазмі крові щурів вмісту загального холестерину на 37,8%, зменшенням вмісту ХС-ЛПНЩ на 22,8%, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) – на 68,6%, триацилгліцеролів на 59,1% та загальних ліпідів на 3,5% у порівнянні з ЕГ. Бенфурам є перспективною сполукою для подальшого вивчення специфічної активності з метою створення ефективного препарату для регуляції ліпідного обміну. За результатами вищевикладеного дослідження були зроблені висновки, що (1) на тлі експериментальної гіперхолестеринемії під дією бенфураму та нікотинової кислоти у сироватці крові спостерігалася зрушення більшості показників ліпідного обміну у бік нормалізації; (2) бенфурам є перспективною органічною сполукою для подальшого вивчення фармакологічних властивостей та безпеки з метою створення на його основі ефективного препарату для корекції ліпідного обміну.

Ключові слова: бенфурам, експериментальна гіперхолестеринемія, ліпідний обмін, нікотинова кислота.

Вступ

Актуальність. У розвинених країнах серед захворювань обміну речовин одне із центральних місць займають порушення ліпідного обміну. Ліпіди містяться в крові та відкладаються в тканинах, будучи важливим компонентом клітин та сприяють нормальному функціонуванню організму. Розлади обміну жирів, високий рівень холестерину можуть призвести до атеросклеротичних захворювань коронарних артерій, спричинити серцевий напад або ішемічний інсульт (*Климов і Нікульчева, 1999; Castello, 2002; Ross, 1983*).

У групі захворювань з порушенням ліпідного обміну основна увага приділяється гіперхолестеринемії, оскільки між підвищеним рівнем холестерину – ліпопротеїнів низької щільності та підвищеним ризиком виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) існує причинно-наслідковий зв'язок. В даний час важливе значення має концентрація загального холестерину в крові щодо ризику смертності від основних захворювань, пов'язаних із гіперхолестеринемією (ІХС, ішемічний інсульт головного мозку) (*Сернов і Гацура, 2000, с. 308-328; Castrop, 2008*).

Зниження концентрації загального холестерину в крові та підвищення холестерину — ЛПВЩ зменшує прогресування патологічних станів (*Тумов, 2005*). Зниження рівня холестерину в крові на 10% призводить до зниження смертності від серцевих захворювань на 20%. Підвищення концентрації холестерину — ЛПВЩ на 0,03 ммоль/л знижує ризик коронарної патології на 2-3%. Незалежно від вмісту загального холестерину у крові зберігається залежність між вмістом холестерину ЛПВЩ та частотою серцевої патології (*Климов і Никульчева, 1999; Muniz et al., 2001*).

Підвищення холестерину ЛПНЩ більше 2,59 ммоль/л спостерігається при вживанні їжі, багатої тваринними жирами та холестерином. Гіподинамія, незбалансоване харчування сприяють розвитку надмірної маси тіла, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та є факторами, що підвищують ризик розвитку ІХС (*Castello, 2002; Ross, 1999*).

Концентрації холестерину ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л та тригліцеридів у крові понад 2,3 ммоль/л є прогностичними показниками ймовірності смерті від ІХС. Тому рівень холестерину — ЛПВЩ менше 1,3 ммоль/л слід вважати більш точним прогностичним показником щодо смертності від ІХС, ніж концентрацію загального холестерину (*Тумов, 2002; Castrop, 2008*).

Зниження концентрації холестерину ЛПНЩ є частиною програми зниження ризику розвитку кардіоваскулярної патології (*Возиян і Холодова, 1989; Сернов і Гацура, 2000, с. 308-328*). Відмова від куріння призводить до зростання рівня холестерину ЛПВЩ. Аналогічні властивості мають зниження холестерину ЛПНЩ, надлишкової маси тіла та фізичні навантаження (*Коваленко і Викторов, 2007; Castello, 2002; Muniz et al., 2001*).

Дія гіполіпідемічних засобів має бути спрямована на зниження підвищеного рівня ЛПНЩ, ЛПДНЩ та збільшення рівня ЛПВЩ. За цими параметрами лідирують статини, які ефективні при гіперхолестеринемії, вторинних гіперліпідеміях, що розвиваються при нераціональному харчуванні, при ниркових та ендокринних захворюваннях, на фоні лікування стероїдами, естрогенами, тiazидними діуретиками (*Машковский, 2009; Muniz et al., 2001*). Протипоказані гіполіпідемічні засоби при порушеннях функції печінки, ниркової недостатності, вагітності, що знижує їхню терапевтичну цінність. У зв'язку з цим пошук більш ефективних та безпечних препаратів для корекції ліпідного обміну є актуальною проблемою експериментальної фармакології.

Мета дослідження. Вивчення впливу курсового призначення бенфураму на ліпідний обмін під час експериментальної гіперхолестеринемії у лабораторних тварин.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проводили на нелінійних білих щурах масою 180-200 г. Піддослідні щури були поділені на 4 групи по 6 тварин у кожній:

1-а — інтактні,

2-а — з експериментальною гіперхолестеринемією,

3-я — з експериментальною гіперхолестеринемією, на тлі якої вводили бенфурам (внутрішньоплунково щодня в дозі 50 мг/кг о 9 годині ранку, годування тварин проводилося о 12 годині, що знижувало ймовірність взаємодії бенфураму з компонентами їжі),

4-я — з експериментальною гіперхолестеринемією, на тлі якої вводили препарат порівняння — ніко кислоту у дозі 300 мг/кг.

Експериментальну гіперхолестеринемію моделювали додаванням до харчового раціону холестерину (4%), 6-метилурацилу (12%), соняшникової олії (25%) протягом 14 днів (*Стефанов, 2001, с. 433-443*). Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Кров збирали в чисту пробірку з розчином гепарину, відстоювали 10 хв і центрифугували при 3000 об/хв протягом 10 хв. До моменту визначення плазма зберігалася у морозильній камері при температурі -20°C . Ліпідний спектр сироватки крові досліджували на біохімічному аналізаторі FP-901 фірми Lasistems (Фінляндія). Стан обміну ліпідів оцінювали за вмістом у сироватці крові загальних ліпідів, триацилгліцеролів (ТГ), загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів високої та низької щільності. Вміст загальних ліпідів (ЗЛ) у сироватці крові щурів визначали методом, що базується на кольоровій реакції продуктів розпаду ненасичених ліпідів із сульфосфосфогалієвим реактивом: триацилгліцеролу (нейтральних жирів) — колориметричним методом (*Камышиников, 2003, с. 106-177*); загального холестерину (ЗХС) за методом Ілька, холестерину ліпопротеїнів високої щільності β -(ХС-ЛПВЩ) — методом, заснованим на осадженні β -ліпопротеїнів гепарином у присутності іонів магнію у сироватці крові щурів. Рівень холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини (ХС-ЛПДНЩ) розраховували як $\text{ТГ}/2,2$ ммоль/л. Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності розраховували за формулою W.T. Friedwald: $\text{ХС-ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ХС-ЛПВЩ}) - (\text{ТГ}/2,2)$, а коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: $\text{КА} = \text{ЗХ} - (\text{ХС ЛПВЩ} : \text{ХС ЛПДВЩ})$ (*Ross, 1999*).

Експериментальні дані обробляли загальноприйнятими методами варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення версії Microsoft Office Excel 2003. Достовірність відмінностей між експериментальними групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та комп'ютерної програми STATISTICA for Windows 6.0 (*Апанач та ін., 2000; Смирнов, 1998*).

Результати

Результати дослідження впливу бенфураму на показники ліпідного обміну у тварин з експериментальною гіперхолестеринемією наведено у додатку (*Таблиця 1*).

Отримані дані свідчать, що у лабораторних щурів 2-ї групи, що знаходяться на 14-добовому атерогенному раціоні, була сформована експериментальна аліментарна гіперхолестеринемія. У сироватці крові щурів цієї групи спостерігали зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 22,2% та підвищення рівня ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ) у 5,89 рази. Збільшення рівня ХС-ЛНЩ може стимулювати відкладення холестерину, що утворився на стінках судин. Різке зростання рівня ХС-ЛПНЩ може свідчити про негативний вплив ЕГ на ліпідний обмін. Можна припустити, що відкладаючись на стінках судин, частинки ХС ЛНЩ призведуть до

розвитку атеросклерозу та його ускладнень — інфаркту міокарда або ішемічного інсульту. Встановлено прямий зв'язок між підвищенням рівня ХС ЛНЩ та захворюваністю на ішемічну хворобу серця (*Возиян і Холодова, 1989*).

У тварин 2-ї групи з ЕГ також спостерігали збільшення вмісту загального холестерину (ЗХС) у 2,11 разу та збільшення ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) у 2,59 рази, зростання загальних ліпідів у 1,61 разу та триацилгліцеролів — у 2,52 рази. Показано пряму залежність між підвищенням рівня ХС ЛНЩ та захворюваністю на ішемічну хворобу серця. Курсове лікування бенфурамом сприяло підвищенню рівня ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 18,1%, з одночасним зниженням вмісту загального холестерину на 37,8%, зменшенням вмісту ХС-ЛПНЩ на 22,8%, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) — на 68,6%, триацилгліцеролів на 59,1% та загальних ліпідів на 7,4% порівняно з тваринами 2-ї групи з ЕГ. Зниження концентрації холестерину-ЛПНЩ та підвищення концентрації холестерину-ЛПВЩ свідчить про лікувальну дію бенфураму при експериментальній гіперхолестеринемії у лабораторних тварин (*Muniz et al., 2001*). Можна припустити, що механізм дії бенфураму на обмін ліпідів може бути пов'язаний із впливом на рецептори ліпопротеїдів низької густини (*Климов і Никульчева, 1999*).

Нікотинова кислота після внутрішньоплункового введення в дозі 300 мг/кг викликала зменшення вмісту загального холестерину (ЗХС) у 1,61 разу та збільшення ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) на 9,4%, а також призводила до зниження ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) у 1,89 раза та триацилгліцеролів — у 1,79 раза та загальних ліпідів на 6,3%.

Таким чином, проведені дослідження показали, що на тлі експериментальної гіперхолестеринемії у лабораторних тварин під дією бенфураму та препарату порівняння нікотинової кислоти у сироватці крові спостерігалось зрушення більшості показників ліпідного обміну у бік їх нормалізації.

Висновки

За результатами вищевикладеного дослідження були зроблені наступні висновки:

1. На тлі експериментальної гіперхолестеринемії під дією бенфураму та нікотинової кислоти у сироватці крові спостерігалось зрушення більшості показників ліпідного обміну у бік нормалізації.
2. Бенфурам є перспективною органічною сполукою для подальшого вивчення фармакологічних властивостей та безпеки з метою створення на його основі ефективного препарату для корекції ліпідного обміну.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що конфлікту інтересів немає.

Список джерел інформації:

Возиян, П. А., Холодова, Ю. Д. (1989). Структурная организация липопротеинов плазмы крови и их взаимодействие с клеткой. *Биохимический журнал*, 61(3), 22–37. [Voziyan, P. A., & Kholodova,

- Yu. D. (1989). The structural organization of plasma lipoproteins and their interaction with the cell. *Biochemical Journal*, 61(3), 22–37. (In Russ.)]
- Камышников, В. С. (ред.). (2003). *Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник в 2-х томах* (2-е изд.). Минск: Интерпрессервис. [Kamyshnikov, V. S. (Ed.). (2003). *Clinical and biochemical laboratory diagnostics: The handbook in 2 volumes* (2nd ed.). Minsk: Interpresservice. (In Russ.)]
- Климов, А. Н., Никульчева, Н. Г. (1999). *Обмен липидов, липопротеидов и его нарушения* (3-е изд.). Санкт-Петербург: Питер Ком. [Klimov, A. N., & Nikulcheva, N. G. (1999). *Metabolism of lipids, lipoproteins and its disorders* (3rd ed.). St. Petersburg: Peter Com. (In Russ.)]
- Коваленко, В. Н., Викторов, А. П. (2007). *Компендиум-2007 — Лекарственные препараты*. Київ: Морион. [Kovalenko, V. N., & Viktorov, A. P. (2007). *Compendium-2007 — Medicines*. Kyiv: Morion. (In Ukr.)]
- Лапач, С. Н., Чубенко, А. В., Бабич, П. Н. (2000). *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL*. Київ: Морион. [Lapach, S. N., Chubenko, A.V., & Babich, P. N. (2000). *Statistical methods in biomedical research using EXCEL*. Kyiv: Morion. (In Ukr.)]
- Машковский, М. Д. (2009). *Лекарственные средства* (15-е изд.). Москва: ООО “Изд-во Новая волна”. [Mashkovsky, M. D. *Medicinal products* (15th ed.). Moscow: New Wave Publishing House. (In Russ.)]
- Сернов, Л. Н., Гацура, В. В. (2000). *Элементы экспериментальной фармакологии*. Москва: Медицина. [Sernov, L. N., & Gatsura, V. V. (2000). *Elements of experimental pharmacology*. Moscow: Medicine. (In Russ.)]
- Смирнов, А. В. (1998). Характеристика дислипотеидемии у больных гломерулонефритом. *Нефрология*, 2(3), 76–83. [Smirnov, A. V. (1998). Characteristics of dyslipoproteidemia in patients with glomerulonephritis. *Nephrology*, 2(3), 76–83. (In Russ.)]
- Стефанов, О. В. (ред.). (2001). *Доклінічні дослідження лікарських засобів*. Київ: Авіцена. [Stefanov, O. V. (Ed.). (2001). *Preclinical drug studies*. Kyiv: Avicenna. (In Ukr.)]
- Титов, В. Н. (2002). *Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы теории атерогенеза*. Москва: Фонд «Клиника XXI века». [Titov, V. N. (2002). *Atherosclerosis as a pathology of polyenic fatty acids. Biological foundations of the theory of atherogenesis*. Moscow: The 21st Century Foundation Clinic. (In Russ.)]
- Титов, В. Н. (2005). Фундаментальная медицина. Различие переноса жирных кислот в липопротеинах очень низкой плотности и низкой плотности и биологические основы коррекции семейных гиперлипидемий. *Клиническая лабораторная диагностика*, 7, 3–10. [Titov, V. N. (2005). Fundamental medicine. The difference between the transfer of fatty acids in very low-density and low-density lipoproteins and the biological basis for the correction of familial hyperlipoproteinemia. *Clinical Laboratory Diagnostics*, 7, 3–10. (In Russ.)]
- Castello, I. B. (2002). Hyperlipidemia: A risk factor for chronic allograft dysfunction. *Kidney Int.*, 61(63), 1964–1976. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.61.s80.13.x>
- Castrop, H. (2008). Modulation of adenosine receptor expression in the proximal tubule: a novel adaptive mechanism to regulate renal salt and water metabolism. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 295(1), 35–36. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.90299.2008>
- Muniz, P., Fortuno, A., & Zalba, G. (2001). Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*, 16(1), 14–17. https://doi.org/10.1093/ndt/16.suppl_1.14
- Ross, R. (1983). Atherosclerosis: a question of endothelial integrity and growth control of smooth muscle. *The Harvey Lectures*, 77(4), 161–181.
- Ross, R. (1999). Atherosclerosis: An inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 340, 115–126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>

Додатки

Таблиця 1. Вплив бенфураму та нікотинової кислоти на показники ліпідного обміну при експериментальній гіперхолестеринемії

Групи	ЗХС (ммоль/л)	ХС-ЛПВЩ (ммоль/л)	ХС-ЛПНЩ (ммоль/л)	ХС- ЛПДНЩ (ммоль/л)	Загальні ліпіди (ммоль/л)	Тріацил- гліцероли
I	1,78±0,11	1,49±0,09	0,57±0,13	0,27±0,02	3,20±0,18	0,61±0,06
II	3,76±0,17*	1,16±0,08*	3,36±0,27*	0,70±0,11*	5,16±0,31*	1,54±0,09*
III	2,34±0,18**	1,37±0,21**	1,26±0,09**	0,29±0,03**	4,98±0,32**	0,63±0,04**
IV	2,47±0,16*	1,27±0,19*	1,34±0,12*	0,37±0,08*	5,04±0,19*	0,86±0,07*

Примітка:

* Відмінність достовірно в порівнянні з інтактними тваринами ($p < 0,05$);** Відмінність достовірно порівняно з контролем – ЕГ ($p < 0,05$);