

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ  
ПОЛИФЕНОЛОВ КАК КАРДИОПРОТЕКТОРОВ**

**Надольник Л.И., Полубок В.Ч., Белоновская Е.Б., Борох Н.В., Бородина Т.А.**

**Надольник Л.И.**

*Доктор биологических наук, доцент, заведующий отделом доклинического и экспериментального исследования государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»,*

*г. Гродно, Беларусь  
lnadolnik@gmail.com*

**Полубок В.Ч.**

*Магистр биологических наук, научный сотрудник отдела доклинического и экспериментального исследования государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»,*

*г. Гродно, Беларусь  
slavapolubok@mail.ru*

**Белоновская Е.Б.**

*Старший научный сотрудник отдела доклинического и экспериментального исследования государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»,*

*г. Гродно, Беларусь  
ms.belonovskaya@yandex.by*

**Борох Н.В.**

*Магистр биологических наук, младший научный сотрудник отдела доклинического и экспериментального исследования государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»,*

*г. Гродно, Беларусь  
nikitaboroch@gmail.com*

**Бородина Т.А.**

*Магистр биологических наук, научный сотрудник отдела доклинического и экспериментального исследования государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»,*

*г. Гродно, Беларусь  
tatsyana.baradzina@mail.ru*

*В данной статье проведен анализ кардиопротекторных эффектов растительных полифенолов – хлорогеновой кислоты и нарингина при комбинированной хронической алкогольной интоксикации (ХАИ), которая была использована для моделирования алкогольной кардиомиопатии (АКМП) у самцов крыс. Показано, что введение в течение 4 недель растительных полифенолов и их композиций на*

фоне ХАИ снижало степень метаболических и структурных повреждений миокарда крыс. Растительные полифенолы могут использоваться для создания кардиопротекторных средств.

**Ключевые слова:** комбинированная хроническая алкогольная интоксикация, алкогольная кардиомиопатия, кардиопротекция, растительные полифенолы.

## PROSPECTS FOR USING PLANT POLYPHENOLS AS CARDIOPROTECTORS

**Nadolnik L.I.**

*Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Preclinical and Experimental Research, State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus," Grodno, Belarus  
lnadolnik@gmail.com*

**Polubok V.Ch.**

*Master of Biological Sciences, Researcher, Department of Preclinical and Experimental Research, State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus," Grodno, Belarus  
slavapolubok@maim.ru*

**Belonovskaya E.B.**

*Senior Researcher, Department of Preclinical and Experimental Research, State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds, National Academy of Sciences of Belarus," Grodno, Belarus  
ms.belonovskaya@yandex.by*

**Borokh N.V.**

*Master of Biological Sciences, Junior Researcher, Department of Preclinical and Experimental Research, State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus," Grodno, Belarus  
nikitaboroch@gmail.com*

**Borodina T.A.**

*Master of Biological Sciences, Researcher, Department of Preclinical and Experimental Research, State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus," Grodno, Belarus  
tatsyana.baradzina@mail.ru*

*This article analyzes the cardioprotective effects of plant polyphenols—chlorogenic acid and naringin—in combined chronic alcohol intoxication (CAI), which was used to model alcoholic cardiomyopathy (ACM) in male rats. It was shown that 4-week administration of plant polyphenols and their compositions during CAI reduced the*

*degree of metabolic and structural damage to the rat myocardium. Plant polyphenols have potential for use in the development of cardioprotective agents.*

**Key words:** *combined chronic alcohol intoxication, alcoholic cardiomyopathy, cardioprotection, plant polyphenols.*

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются серьезной угрозой для человечества из-за растущей заболеваемости и смертности. Причиной выраженного роста уровня ССЗ может являться очень высокий темп жизни, высокий уровень стресса в среде обитания человека на фоне гиподинамии и нарушения принципов здорового питания. Кроме того, полезные профилактические мероприятия, которые бы являлись нормой жизни, не всегда находят отклик у современного человека.

Весьма привлекательным направлением, которое в настоящее время активно развивается, является использование биологически активных и пищевых добавок, полученных из растительного сырья, обладающего кардиопротекторными свойствами. Нельзя не отметить, что лекарственные растения и ягоды содержат в значительных концентрациях витамины, минералы [1, 2], вторичные метаболиты, которые обладают выраженными антиоксидантными свойствами [3], также снижают окислительное и воспалительное повреждение эндотелия за счет подавления высвобождения воспалительных медиаторов. Они обеспечивают защиту миокарда от ишемического повреждения, также повышают антиоксидантный потенциал кардиомиоцитов [4], улучшая окислительный метаболизм митохондрий и обладают множеством других полезных свойств [5].

Антиоксидантные защитные эффекты фруктов и овощей первоначально приписывались наличию витаминов и каротиноидов, но в более поздних работах повышенное внимание уделяется полифенолам. Однако результаты неубедительны из-за их структурного разнообразия, широкого распространения в продуктах питания и ограничений экспериментальных исследований. Поэтому для установления эффективности полифенолов необходимы их дополнительные экспериментальные исследования.

В ряде краткосрочных, маломасштабных исследований с участием людей изучалось влияние продуктов, богатых полифенолами, особенно содержащих полифенолы черники, на общепризнанные, имеющие медицинское значение биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний, включая гипертонию, эндотелиальную дисфункцию, липидный обмен [6].

**Цель исследования:** изучить кардиопротекторные свойства растительных полифенолов (хлорогеновой кислоты и нарингина) при моделировании алкогольного поражения сердца с использованием комбинированного способа хронической алкогольной интоксикации (ХАИ).

**Материалы и методы исследования.** Исследования были выполнены на самцах крыс с исходной массой тела 245–260 г. В ходе исследования экспериментальным животным был обеспечен пищевой рацион, состоящий только из сухого корма. На первом этапе исследования животных рандомизировали случайным образом на 2 группы: 1 – интактные животные, получавшие сухой корм и свободный доступ к воде; 2 – животные, содержащиеся на сухом корме и получавшие

этанол для моделирования алкогольной кардиомиопатии (АКМП). Далее были сформированы следующие группы:

1. Контроль интактный
2. АКМП – контроль
3. АКМП + ХГК в дозе 40 мг/кг
4. АКМП + НГ в дозе 40 мг/кг
5. АКМП + композиция 1 (ХГК в дозе 40 мг/кг + НГ в дозе 40 мг/кг)
6. АКМП + композиция 2 (ХГК в дозе 40 мг/кг + НГ в дозе 20 мг/кг)

Комбинированная хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) включала интрагастральное введение этанола и употребление его в качестве единственного источника жидкости, была использована следующая схема интоксикации:

– первую неделю животным внутрижелудочно вводили 20 % водный раствор этанола из расчета 4 г/кг массы в сутки на фоне употребления *per os* 3–5 % раствора этанола в поилках в качестве единственного источника питья;

– вторую неделю животным внутрижелудочно вводили 30 % водный раствор этанола из расчета 4 г/кг массы в сутки на фоне употребления *per os* 10 % раствора этанола в качестве единственного источника питья;

– третью неделю животным внутрижелудочно вводили 40 % водный раствор этанола из расчета 6 г/кг массы в сутки на фоне употребления *per os* 15 % раствора этанола в качестве единственного источника питья;

– четвертую неделю животным внутрижелудочно вводили 40 % водный раствор этанола из расчета 6 г/кг массы в сутки на фоне употребления *per os* 20 % раствора этанола в качестве единственного источника питья;

– с шестой недели животным внутрижелудочно вводили 40 % водный раствор этанола из расчета 6 г/кг массы в сутки на фоне употребления *per os* 3 % раствора этанола в качестве единственного источника питья.

Продолжительность внутрижелудочного введения этанола составила 18 недель. С 19 недели эксперимента на фоне 10 % водного раствора этанола в поилках животным вводили исследуемые растительные полифенолы и их комбинации в дозах, описанных ранее, в течение 4-х недель. Хлорогеновая кислота (ХГК) и нарингин (НГ) вводились в дозе 40 мг/кг; было проведено тестирование двух композиций ХГК+НГ (40+40 мг/кг) и (40+20 мг/кг).

В опытах использованы: нарингин (Naringin hydrate, >95,0 % (TCI CO., LTD.Tokyo, Japan), хлорогеновая кислота (>98,0 % (Glenthams, Life Sciences, United Kingdom).

**Результаты и обсуждение.** Длительная алкоголизация животных (в течение 22 недель) проявлялась достоверным снижением массы тела у крыс на 11,4 % по сравнению с контрольной группой, это снижение сохранялось у всех групп на фоне введения препаратов растительных полифенолов и их композиций. Масса сердца и других внутренних органов не изменялась на фоне ХАИ, но можно отметить снижение массы сердца, по сравнению с контрольной группой, на 17,1 % и 12,8 % соответственно в группах АКМП+НГ и АКМП+ХГК+НГ (40+40).

Расчет массовых коэффициентов внутренних органов показал повышение массового коэффициента печени у крыс (на 7,8–13,3 %,  $p < 0,05$ ) по сравнению с группой контроль; массового коэффициента селезенки (на 19,8–43,4 %,  $p < 0,05$ )

практически у всех опытных групп, массового коэффициента почек (на 9,2–11,1 %,  $p < 0,05$ ) у двух групп (ХАИ+ХГК и ХАИ+НГ), массового коэффициента надпочечников (на 22,8 %,  $p < 0,05$ ) только в группе ХАИ+ХГК+НГ (40+40 мг). Повышение коэффициентов внутренних органов — проявление токсичности употребляемых животными доз этанола.

После 8 недель ХАИ, включающей внутрижелудочное введение 40 % раствора этанола в дозе 6 г/кг, а также использования в качестве единственного источника жидкости 3 % раствора этанола, ткани сердца и печени были взяты для контроля гистологических изменений. Показано, что при ХАИ в сердце отмечаются полнокровие сосудов, единичные очаги лейкоцитарной инфильтрации. В печени выявлены дисциркуляторные изменения в виде расширения и полнокровия кровеносных сосудов и синусоидов, признаки мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов без четкой локализации, очаговая инфильтрация в перипортальных зонах долек.

При комбинированной ХАИ было проведено исследование влияния растительных полифенолов на показатели антиоксидантной системы и маркеры ПОЛ в сердце крыс. В ткани сердца и печени крыс определялась концентрация альдегидных продуктов ПОЛ и восстановленного глутатиона (GSH).

Эффекты растительных полифенолов проявлялись выраженным снижением концентрации альдегидных продуктов ПОЛ, взаимодействующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКРС), повышенной в ткани сердца на 34 %, соответственно, на 28,73 и 24,37 % на фоне введения ХГК и НГ. Эффекты композиций полифенолов проявлялись в меньшей степени. В ткани сердца выраженных изменений концентрации GSH не обнаружено.

В печени крыс концентрация GSH снижалась при ХАИ на 32,4 % и повышалась на фоне введения ХГК, НГ и их композиций на 15–20 %, но не до контрольных значений. Концентрация альдегидных продуктов ПОЛ в ткани печени была повышена в группе ХАИ на 29,98 %, введение на протяжении 4 недель ХГК в дозе 40 мг/кг снижало данный показатель на 28,84 %, введение НГ в той же дозе было значительно менее эффективным, в отличие от композиций ХГК+НГ, где выявлены равнозначные эффекты двух композиций (снижение на 20 % по сравнению с группой ХАИ).

Полученные результаты подтверждают хорошие антиоксидантные свойства ХГК при ХАИ и менее значимые антиоксидантные эффекты НГ. ХАИ — весьма специфическое воздействие на организм, механизмы антиоксидантных свойств ХГК и НГ и их композиции при ХАИ представляют значительный интерес. Согласно литературным данным, развитие окислительного стресса в сердце рассматривается как ключевой механизм развития АКМП.

*Исследование эффектов растительных полифенолов на общие биохимические показатели крови крыс.* В сыворотке крови контрольных и опытных животных определялась концентрация глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХЛ), печеночных ферментов АЛТ, АСТ, а также креатинфосфокиназы (КФК-МВ). ХАИ не влияла на уровень ТГ, содержание ОХЛ было снижено при ХАИ, но повышалось на фоне введения НГ и композиций ХГК+НГ; на фоне вве-

дения ХГК в меньшей степени. Глюкоза в крови при ХАИ повышалась незначительно ( $6,43 \pm 0,29$  ммоль/л) и не корректировалась при введении исследуемых препаратов, незначительные изменения выявлены только на фоне композиции (ХГК+НГ, 40+40 мг/кг).

Можно отметить, что повышенная при ХАИ концентрация АЛТ снижалась до контрольных значений только на фоне введения ХГК (но не НГ) и композиций на основе ХГК; изменения активности АСТ не обнаружено. В сыворотке крови при ХАИ повысилась активность креатинфосфокиназы (КФК-МВ), которая снижалась наиболее эффективно при введении ХГК, также показано её снижение при введении НГ и тестируемых композиций ХГК+НГ, что может свидетельствовать о кардиопротекторных свойствах исследуемых полифенолов.

*Влияние растительных полифенолов на гистологическую структуру сердца крыс.* У животных группы АКМП в миокарде отмечается венозное полнокровие, преимущественно субэндокардиальных зон. Периваскулярно наблюдается разрастание зрелой соединительной ткани, которая местами распространяется вширь по межмышечным пространствам. В некоторых случаях определяется скудная периваскулярная лимфоидно-гистеоцитарная инфильтрация. Среди клеток определяются округлой формы клетки с зернистой цитоплазмой, возможно тучные.

В сердце животных из группы (АКМП+ХГК) при окраске гематоксилином-эозином интрамурально местами определяется очаговая клеточная инфильтрация, большинство клеток имеет овальную форму, зернистость цитоплазмы (вероятно, тучные клетки), оставшиеся являются лимфоцитами и гистиоцитами. При окраске по Маллори определяется периваскулярный и распространенный по ходу мышечных волокон фиброз преимущественно в субэндокардиальных зонах. Во всех препаратах сердца крыс из группы (АКМП+НГ) определяется аналогичная по составу клеточная инфильтрация, что и в вышеописанных группах. Выражено венозное полнокровие, преимущественно в субэндокардиальных зонах. Межмышечный фиброз имеет место, но носит очаговый характер и менее выражен. В сердце крыс на фоне АКМП введение композиций ХГК+НГ (1:1 и 2:1) клеточная реакция более выражена, чем в группе (АКМП+ХГК) и (АКМП+НГ), как по количеству клеток в клеточных скоплениях, так и по количеству очагов. На фоне лейкоинфильтрации определяются выраженный фиброз, очаговое венозное полнокровие в субэндокардиальных и субэпикардиальных зонах.

Морфометрический анализ препаратов сердца показал наблюдаемое уменьшение площади мышечной части сердца крыс с АКМП и тенденцию к увеличению просвета левого желудочка на 19 % на фоне снижения толщины его стенки, что свидетельствует о наличии признаков атрофии левых отделов сердца и возможном развитии левожелудочковой дилатации вследствие цитотоксического действия этанола на кардиомиоциты. Уменьшение просвета правого желудочка на 11 % на фоне увеличения толщины его стенки на 21 % у животных данной группы свидетельствует о развивающейся гипертрофии правого желудочка. Изменение соотношения ЛЖ/ПЖ сердца в сторону увеличения (на 18 %) является морфометрическим маркером дисбаланса в работе обоих желудочков и дилатации левого желудочка.

Введение ХГК оказывало значительное нормализующее действие на сердце: просвет левого желудочка не отличался от контроля, отмечено увеличение просвета правого желудочка на 36 %, уменьшение толщины стенки правого желудочка на 21 %. Интересным является мощное влияние ХГК на показатель соотношения ЛЖ/ПЖ в пользу правого желудочка: выявлено достоверное снижение этого показателя на 34,6 %. При введении НГ животным с АКМП выявлены положительные изменения, направленность эффекта свидетельствует о благоприятном влиянии нарингина на архитектуру сердца и нормализацию ключевых пропорций. Показано, что композиции препаратов обладали кардиопротекторными свойствами в условиях экспериментальной АКМП, обе композиции нормализовали межжелудочковый баланс и препятствовали гипертрофии МЖП и стенки правого желудочка, тем самым осуществляя разгрузку правых отделов сердца.

**Заключение.** Растительные полифенолы обладают значительными кардиопротекторными свойствами при моделировании АКМП с использованием методики комбинированной ХАИ. Протекторные эффекты ХГК и НГ проявляются снижением в миокарде проявлений оксидативного стресса, улучшением биохимических показателей крови, включая креатинфосфокиназу (КФК-МВ), а также значительным улучшением структуры сердца и его морфометрических показателей. Необходимо отметить, что высокое содержание ХГК показано в зернах кофе, и меньшее в ягодах черники, яблоках и других фруктах; НГ богаты цитрусовые, он содержится в кожуре. Полученные результаты свидетельствуют, что растительные полифенолы представляют интерес для создания на их основе кардиопротекторных средств.

#### **Список литературы**

1. Ягоды: химический состав, антиоксидантная активность / Яншин А.Я., [и др.] // Аналитика. – 2019. – Т 9, № 3. – С. 222 – 230.
2. Степанова Е.М., Луговая Е.А. Минеральный профиль черной смородины (*Ribes nigrum* L.), произрастающей на Крайнем Северо-Востоке России // Вопр. питания, – 2019. – Т. 88, № 4. – С. 83–87.
3. Vahapoglu B, Erskine E, Gultekin Subasi B, Capanoglu E. Recent Studies on Berry Bioactives and Their Health-Promoting Roles. / B. Vahapoglu, E. Erskine, B. Gultekin Subasi, E. Capanoglu //Molecules. – 2021. – Vol. 27, № 1. – P. 108.
4. Kępińska-Pacelik J, Biel W. Hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.): A Review of Therapeutic Potential and Applications / Molecules. – 2026. – Vol. –31(2). – P. 226.
5. Role of berries in vascular function: a systematic review of human intervention studies. / D. Martini, [et al.] // Nutr Rev. – 2020. – V. 78, № 3. – P. 189–206.].
6. Onuh, J.O., Dawkins, N.L., Aluko, R.E. Cardiovascular disease protective properties of blueberry polyphenols (*Vaccinium corymbosum*): a concise review / Food Prod Process and Nutr. – 2023. – Vol. – 5 (27)