МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Кваліфікаційна робота

магістра

на тему: ГІПОЛІПІДЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТУ *ARONIA MELANOCARPA* У ЩУРІВ З ГІПЕРЛІПІДЕМІЄЮ ІНДУКОВАНОЮ ТРИТОНОМ Х-100

Виконав:	студент 2 курсу, групи 8.0914–з
спеціальності	091 Біологія
освітньої програми	Біологія
	Тітов В. С.
Керівник	доцент, к.б.н., Копійка В. В.
Рецензент	доцент, к.б.н., Литвиненко Р. О.

Запоріжжя – 2025

ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Факультет біологічний

Кафедра фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 091 Біологія та біохімія

Освітня програма Біологія

З А Т В Е Р Д Ж У Ю

Завідувач кафедри _____О. Г. Кущ

«_____» _____2025 р.

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Тітову Віктору Сергійовичу

1. Тема роботи Гіполіпідемічна активність екстракту *Aronia melanocarpa* у щурів з гіперліпідемією індукованою тритоном Х-100 Hypolipidemic Activity of *Aronia Melanocarpa* Extract in Rats With Hyperlipidemia Induced By Triton X-100

керівник роботи Копійка В. В., к.б.н., доцент

затверджена наказом вищого навчального закладу від « 28 »березня 2025року №454−с

2. Строк подання студентом роботи грудень 2025

3. Вихідні дані до роботи: Серед патологій серцево-судинної системи хвороба атеросклерозу займає одне з провідних місць, оскільки даний патологічний процес набув широкого поширення в багатьох регіонах України. Так, значне розповсюдження даної хвороби зумовлює високу смертність серед населення, економічні збитки та збільшення навантаження на систему охорони здоров'я.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): 1) дослідити біохімічні показники сироватки крові (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПНДЩ, ХМ, ТГ, ЗХ); 2) проаналізувати стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантний захист в гомогенатах та мітохондріальній фракції тканин печінки при запальних процесах у щурів з гіперліпідемією, індукованою тритоном Х-100, і лікуванні екстрактом *Aronia melanocarpa*; 3) дослідити ймовірний механізм прояву антиоксидантної дії екстракту *A. Melanocarpa* при гіперліпідемії у дорослих щурів лінії Вістар, індукованій Тритоном Х-100.

5.Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень) Рисунок 1.1 – 1.3. Рисунок 2.1 – 2.4. Таблиця 3.1 – 3.2.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Гороховський Є. Ю., к. б. н., доцент		

7. Дата видачі завдання 04.10.2024 р.

К А Л Е Н Д А Р Н И Й П Л А Н

№ п/п	Назва етапів дипломної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи	Січень 2025	Виконано
2.	Підбір методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи.	Лютий 2025	Виконано
3.	Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини	Березень 2025	Виконано
4.	Формування бази експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту	Квітень - травень 2025	Виконано
5.	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи.	Червень-листопад 2025	Виконано
6.	Рецензування кваліфікаційної роботи.	Листопад 2025	Виконано
7.	Захист кваліфікаційної роботи	Грудень 2025	Виконано

Студент _____ В. С. Тітов

Керівник роботи_____ В. В. Копійка

Нормоконтроль пройдено
Нормоконтролер _____ Є. Ю. Гороховський

РЕФЕРАТ

У роботі 57 сторінок, 2 таблиці, 7 рисунків; було використано 79 літературних джерел.

Об’єкт дослідження – атеросклероз.

Предмет дослідження – показники периферичної крові у щурів лінії Вістар, ліпопротеїди крові різних фракцій, перекисне окислення ліпідів.

Методи дослідження – біохімічні, статистичні.

Метою кваліфікаційної роботи було вивчити діагностичні маркери, які застосовуються при діагностиці гіперліпідемії у щурів та дослідити дію впливу екстракту *Aronia melanocarpa* на даний патологічний стан.

За результатами роботи було встановлено, що екстракт *A. Melanocarpa* знижує рівень холестерину, тригліцеридів та ЛПНЩ і підвищує рівень ЛПВЩ, що, ймовірно, може бути пов’язано з наявністю флавоноїдів, тритерпіноїдів та глікозидів. Екстаркт *A. Melanocarpa* може пригнічувати синтез холестерину через мевалонатний шлях, а його ефект є подібним до ефективності аторвастатину при гіперліпідемії. При оксидативному стресі введення екстракту *A. Melanocarpa*, призводить до значного зниження біохімічних показників, має потужну антиоксидантну активність, може активувати антиоксидантні ферментні системи шляхом активації супероксиддисмутази та інгібувати продукти перекисного окислення ліпідів (малоновий діальдегід).

ПЕРИФЕРИЧНА КРОВ, ГІПЕРЛІПІДЕМІЯ, ТРИТОН Х-100, ОКСИДАТИВНИЙ СТРЕС, ЕКСТРАКТ *ARONIA MELANOCARPA*

ABSTRACT

The work consists of 57 pages, 2 tables, 7 figures; 79 literature sources were used.

The object of the study is atherosclerosis.

The subject of the study is peripheral blood parameters in Wistar rats, blood lipoproteins of different fractions, lipid peroxidation.

Research methods are biochemical, statistical.

The purpose of the qualification work was to study the diagnostic markers used in the diagnosis of hyperlipidemia in rats and to investigate the effect of Aronia melanocarpa extract on this pathological condition.

According to the results of the work, it was found that *A. Melanocarpa* extract reduces the level of cholesterol, triglycerides and LDL and increases the level of HDL, which, probably, may be associated with the presence of flavonoids, triterpenoids and glycosides. *A. Melanocarpa* extract can inhibit cholesterol synthesis via the mevalonate pathway, and its effect is similar to the efficacy of atorvastatin in hyperlipidemia. In oxidative stress, the administration of *A. Melanocarpa* extract leads to a significant decrease in biochemical parameters, has potent antioxidant activity, can activate antioxidant enzyme systems by activating superoxide dismutase and inhibit lipid peroxidation products (malonic dialdehyde).

PERIPHERAL BLOOD, HYPERLIPIDEMIA, TRITON X-100, OXIDATIVE STRESS, *ARONIA MELANOCARPA* EXTRACT

ЗМІСТ

ВСТУП.....8
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....11
1.1. Загальна інформація…….....11
1.2. Окислювальний стрес як центральний фактор атерогенезу….....13
1.3. Структура та функції ліпопротеїнів крові у ссавців…….....15
1.4. Механізми прогресування атеросклеротичної бляшки….....18
1.5. Цільові антиоксидантні стратегії……19
1.6. Потенційні переваги ягід аронії для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.....23
2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....25
2.1 Загальна характеристика роботи.....25
2.2 Схема експерименту.....25
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....33
4 ОХОРОНА ПРАЦІ …….....40
4.1 Техніка безпеки при виконання лабораторних досліджень……...40
4.2 Вимоги до експериментатора при надзвичайній ситуації…….……...43
4.3 Пожежна безпека……...44
ВИСНОВКИ.....46
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ……47
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ССЗ – серцево-судинні захворювання

НІЗ – неінфекційні захворювання

ГМК – гладком’язові клітини

АФК – активні форми кисню

АФН – активні форми азоту

ЕХ – етерифікований холестерол

ВЖК – вищі жирні кислоти

ПОЛ – перокисне окислення ліпідів

ЗХ – загальний холестерин

ТГ – тригліцериди

ХМ – хіломікрони

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ - ліпопротеїни низької щільності

ЛПДНЩ - ліпопротеїни дуже низької щільності

СОД – супероксиддисмутаза

ТБК – тіобарбітурова кислота

ТБ – техніка безпеки

ЗІЗ – засоби індивідуального захисту

ВСТУП

Фундаментальна наука намагається розкрити «всі секрети» атеросклерозу вже близько 100 років, але повного рішення досі немає. Атеросклероз є доведеною патогенетичною основою виникнення та прогресування серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 2 , 3].

Високі щорічні показники смертності від ССЗ у всьому світі визначили велику соціальну та медичну важливість подальшого вивчення атеросклерозу як патогенетичного компонента багатьох хронічних неінфекційних захворювань (НІЗ) [4 , 5, 6, 7]. ССЗ та НІЗ продовжують залишатися проблемами для світової спільноти та науки [8].

Серцева недостатність є другою за поширеністю причиною госпіталізації та провідною причиною у людей старше 60 років, з оціночними річними витратами у 108 мільярдів доларів [9]. Кожен епізод декомпенсації збільшує ризик внутрішньолікарняної смертності, який коливається від 4% до 14,9% [10]. Крім того, ризик смерті зберігається і навіть зростає з часом, досягаючи 14% через 30 днів і приблизно 34% через один рік. Порушення артеріальної вазодилатації є фактором ризику серцево-судинних захворювань, що є однією з основних причин смерті у світі [11].

Встановлено, що основну роль в розвитку серцево-судинних та запальних захворювань займає оксидативний стрес. Це пояснюється тим, що живі системи перебувають під динамічним окисно-відновним контролем, де їхня окисно-відновна поведінка компартменталізована, і проста агрегація окисно-відновних пар, розподілених по всій системі, має незначне значення при визначенні їхнього загального окисно-відновного стану. Крім того, метаболізм вільних радикалів є надзвичайно складним, оскільки вони відіграють множинні ролі, розділені просторово-часовим чином. Залежно від якості, кількості та місця утворення, вільні радикали проявляють корисний або шкідливий вплив.

Використання неспецифічних, нецільових, загальних поглиначів активних форм кисню (АФК) призводить до системного усунення всіх типів АФК та перешкоджає клітинній сигналізації. Нездатність антиоксидантів діяти як терапевтичні засоби полягає в спрощенні надзвичайно динамічного клітинного окисно-відновного середовища як статичного та некомплементованого окисно-відновного стану.

Крім того існує великий інтерес до окислення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), оскільки окислений ЛПНЩ має багато проатерогенних властивостей [12], крім зменшення вазодилатації. Широко вважається, що ЛПНЩ окислюється в позаклітинному просторі інтими артеріальної стінки, але ми виявили, що він може окислюватися редокс-активним залізом у лізосомах макрофагів, поширеного типу клітин, присутнього в атеросклеротичних ураженнях

Оскільки загибель макрофагів є характерною ознакою запущених атеросклеротичних уражень та окислені холестерильні ефіри можуть спричиняти екзоцитоз вмісту лізосом у макрофагах, можливо, що ЛПНЩ, окислений у лізосомах, може вивільнятися у позаклітинний простір атеросклеротичних уражень та взаємодіяти з клітинами, присутніми в цих ураженнях, включаючи ендотелій. Подальше вивчення фундаментальних механізмів патогенезу атеросклерозу має велике наукове значення в пошуку нових, ефективних підходів до профілактики та лікування даного патологічного стану [13].

У цій роботі ми описуємо концепцію окисно-відновної динаміки, роль та тип окислювального стресу при захворюваннях серцево-судинної системи. Крім того, ми досліджуємо можливість розробки нових, цілеспрямованих та ефективних антиоксидантів з лікарсько-подібними властивостями, адже лабораторні випробування з використанням антиоксиданта рослинного походження для профілактики прогресування такого захворювання як атеросклероз показали ефект екстракту *Aronia melanocarpa.*

Тому метою роботи було вивчити показники сироватки крові у молодих щурів лінії Вістар при гіперліпідемії викликаній Тритоном Х-100, та дослідити вплив екстракту *Aronia melanocarpa* на даний патологічний процес.

Вказана мета реалізовувалась через вирішення таких завдань:

1) дослідити біохімічні показники сироватки крові (ЛПВЩ, ЛПНЩ, ЛПНДЩ, ХМ, ТГ, ЗХ) при запальних процесах у щурів з гіперліпідемією, індукованою тритоном Х-100, і лікуванні екстрактом *Aronia melanocarpa*;

2) проаналізувати стан перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантний захист в гомогенатах та мітохондріальній фракції тканин печінки при запальних процесах у щурів з гіперліпідемією, індукованою тритоном Х-100, і лікуванні екстрактом *Aronia melanocarpa*;

3) дослідити ймовірний механізм прояву антиоксидантної дії екстракту *A. Melanocarpa* при гіперліпідемії у дорослих щурів лінії Вістар, індукованій Тритоном Х-100.

Об’єкт дослідження – атеросклероз.

Предмет дослідження – показники периферичної крові у щурів лінії Вістар, ліпопротеїди крові різних фракцій, перекисне окислення ліпідів.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Загальна інформація

Атеросклероз – це прогресуюче багатофакторне захворювання, що характеризується накопиченням ліпідів, хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та дизадаптивним ремоделюванням судин, що зрештою призводить до утворення бляшок та клінічних подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт [14, 15]. Протягом останніх років розуміння атеросклерозу еволюціонувало від зосередження на системній дисрегуляції ліпідів до складного погляду на захворювання як складну взаємодію між імунними, метаболічними та біомеханічними шляхами, що діють у динамічному судинному мікросередовищі [16].

Ліпосклероз серцево-судинної системи являє собою хронічний, динамічний та високоорганізований патологічний процес, що виникає внаслідок взаємодії системних факторів ризику та дезадаптивних судинних реакцій [17]. Центральним фактором його початку є дисфункція ендотеліальних клітин, які зазвичай підтримують судинний гомеостаз та цілісність бар’єру [18]. Широкий спектр шкідливих подразників, включаючи гіпертензію, дисліпідемію, куріння та гіперглікемію, порушує функцію ендотелію, роблячи артеріальну інтиму проникною для циркулюючих ліпопротеїнів та підготовлюючи її до активації запалення [19]. Центральною подією на ранньому атерогенезі є субендотеліальне накопичення окислених ліпопротеїнів низької щільності (oxLDL), які діють як потужний тригер активації ендотелію та прозапальне середовище [20]. Активовані ендотеліальні клітини секретують молекули адгезії, цитокіни та хемокіни, які керують залученням циркулюючих моноцитів до місць пошкодження судин [21]. Після трансміграції в інтиму моноцити диференціюються в макрофаги, які інтерналізують oxLDL через рецептори-поглиначі,

утворюючи пінисті клітини, що є ознакою зароджуються атеросклеротичних уражень.

Пінисті клітини не лише підтримують місцеве запалення шляхом вивільнення додаткових цитокінів та ферментів, що руйнують матрикс, але й сприяють постійному накопиченню ліпідів, тим самим посилюючи навантаження на бляшки. Одночасно гладком'язові клітини судин (ГМК) мігрують із медіальної оболонки в інтиму, зазнаючи фенотипової модуляції, що характеризується посиленням синтезу позаклітинного матриксу (ЕКМ). Результуюче відкладення матриксних білків, таких як колаген, сприяє утворенню фіброзної оболонки, яка тимчасово стабілізує зростаючу бляшку [22]. Однак постійна запальна сигналізація, оксидативний стрес та активність протеаз прогресивно послаблюють цю оболонку, роблячи бляшку все більш схильною до розриву.

Розрив бляшки піддає тромбогенний матеріал впливу компонентів циркулюючої крові, тим самим прискорюючи активацію тромбоцитів, утворення тромбів та потенційно небезпечні для життя ішемічні події, такі як інфаркт міокарда та інсульт [23]. Важливо, що цей патогенний континуум атерогенезу розгортається через три взаємопов’язані стадії:

- ініціація бляшки, що характеризується пошкодженням ендотелію та накопиченням ліпідів [24];
- прогресія бляшки, що характеризується утворенням пінистих клітин, міграцією гладкомагнітних клітин (ГМК) та ремоделюванням позаклітинного матриксного матриксу (ECM) [25];
- розрив бляшки, що кульмінацією є тромбоз та гострі судинні події [26].

1.2. Окислювальний стрес як центральний фактор атерогенезу

Окислювальний стрес (ОС) визначається як дисбаланс між виробленням прооксидантних речовин та антиоксидантним захистом. Найважливішими прооксидантами є активні форми кисню (АФК) та активні форми азоту (АФН). Сімейство АФК включає супероксидний аніон, гідроксильний радикал, перекис водню та гіпохлорнусту кислоту. Перші три речовини виробляються *in vivo* переважно мітохондріальним дихальним ланцюгом під час окисного метаболізму енергетичних субстратів. Вони є регуляторами редокс-чутливих шляхів, що беруть участь у клітинному гомеостазі, та впливають на деякі транскрипційні фактори, окрім ендогенного антиоксидантного пулу. АФН - це пероксинітрит, що утворюється в результаті реакції оксиду азоту (NO) з супероксидом, та нітрозопероксикарбонат, що утворюється в результаті реакції пероксинітриту з вуглекислим газом. АФК та АФН вважаються важливими патогенетичними факторами при різних захворюваннях. Серед них особливу патогенетичну роль відіграють вільні радикали, тобто супероксидний аніон та гідроксильний радикал, що є молекулами, що характеризуються високою хімічною реакційною здатністю завдяки одному неспареному електрону на зовнішній орбіталі [75].

Збільшене вироблення АФК дихальним ланцюгом внаслідок зростання енергетичного попиту або доступності субстрату, як це відбувається при ожирінні, мітохондріальній дисфункції чи порушенні функції, може призвести до пошкодження клітин та сприяти патофізіології різних захворювань, таких як інфаркт міокарда, атеросклероз [27].

Окислювальний стрес виявився центральним патофізіологічним фактором атеросклерозу, що сприяє як початку ранніх уражень, так і прогресуванню до клінічно значущої нестабільності бляшки. Він виникає, коли ендогенні системи антиоксидантного захисту не здатні нейтралізувати

надмірне утворення активних форм кисню, що призводить до прооксидантного стану, який сприяє клітинному та молекулярному пошкодженню всередині судинної стінки. Одним з критичних наслідків цього дисбалансу є окислювальна модифікація ЛПНЩ, що призводить до утворення oxLDL, ключового патогенного тригера на ранній стадії атерогенезу. OxLDL активно розпізнається рецепторами-поглиначами, що експресуються на макрофагах, що призводить до їх перетворення на пінисті клітини та сприяє накопиченню ліпідів в інтимі артерій [28, 29].

Окрім своєї ролі в окисленні ліпідів, оксидативний стрес служить потужним підсилювачем судинного запалення шляхом активації редокс-чутливих факторів транскрипції, ендотеліальної дисфункції, посилення міграції та проліферації клітин судин, що призводить до дезадаптивного ремоделювання позаклітинного матриксу, та сприяє потовщенню стінки артерій та еволюції вразливих бляшок [30].

Значна кількість експериментальних та клінічних доказів підтвердила, що оксидативний стрес є центральним медіатором судинного запалення та атерогенезу [31, 32]. Ендотеліальні клітини, макрофаги та клітини гладких м'язів судин генерують активні форми кисню через ферментативні джерела, такі як НАДФН-оксидази, незв'язана ендотеліальна синтаза оксиду азоту (eNOS). Надмірна кількість АФК не тільки окислює ліпопротеїни, сприяючи утворенню oxLDL, але й погіршують біодоступність оксиду азоту, сприяють активації ендотелію та посилюють експресію молекул адгезії та прозапальних цитокінів [33, 34, 35]. Крім того, редокс-чутливі транскрипційні фактори, такі як NF-κB та AP-1, відіграють ключову роль в регулюванні експресії генів запалення у відповідь на оксидативні сигнали [36, 37]. Хронічний оксидативний стрес також сприяє утворенню пінистих клітин, деградації матриксу та розширенню некротичного ядра, тим самим прискорюючи прогресування ураження та дестабілізацію [38]. У сукупності ці дані підкреслюють патогенну синергію між оксидативним стресом та

запаленням при атеросклерозі та обґрунтовують використання редокс-орієнтованих терапевтичних стратегій.

Терапевтичні стратегії, спрямовані на зменшення оксидативного стресу, такі як використання антиоксидантів або інгібіторів ферментів, що генерують активні форми кисню, продемонстрували значний потенціал у доклінічних моделях [39]. Було показано, що такі втручання послаблюють утворення уражень, зменшують нестабільність бляшок та покращують ендотеліальну функцію. Однак клінічне застосування досі було невтішним, оскільки великі випробування системної антиоксидантної терапії показали обмежену ефективність. Ці результати підкреслюють складність шляхів оксидативного стресу in vivo та висвітлюють необхідність більш вдосконалених, цілеспрямованих терапевтичних підходів [40]. З цією метою на відміну від синтетичних препаратів – статинів, що мають побічний ефект на організм, нами була вибрана рослинна речовина – екстракт *Aronia melanocarpa*.

1.3. Структура та функції ліпопротеїнів крові у ссавців

Ліпіди, будучи за своєю структурою гідрофобними сполуками транспортуються у плазмі крові в комплексі з протеїнами. Вищі жирні кислоти здебільшого зв’язані альбуміном, решта ліпідів — іншими білками глобулінової фракції і входять до складу ліпопротеїнів [41]. В організмі ссавців транспортною формою ліпідів є ліпопротеїни плазми. За їхній рахунок відбувається подальше транспортування до системи циркуляції та далі до місць утилізації або депонування ліпідів, як екзогенного, так і ендогенного походження, що синтезуються в стінці тонкої кишки та печінці [42]. До складу ліпопротеїнів, входять як прості так і складні ліпіди, що представлені тригліцеридами (ТГ), фосфоліпідами (ФЛ), холестеролом,

етерифікованим холестеролом (ЕХ), та невеликою кількістю вищих жирних кислот (ВЖК).

Одним з компонентів, який входить до складу ліпопротеїнового комлпексу є білки, що називаються аполіпопротеїнами. Вони здатні взаємодіяти з ліпідами, що становить основну відмінність від решти білків плазмового походження. Це по класифікації аполіпопротеїни А (А1, А2, А3, А4), апобілки С (С1, С2, С3, С4), апобілок D, апобілок Е, які входять до складу ліпоротеїдів високої щільності, преβ-ліпопротеїни (β48) які входять до складу хіломікронів, β-ліпопротеїни (апобілок β100), що входить до складу ліпопротеїнів низької щільності, дуже низької щільності та проміжної щільності [43].

Сферичну форму мають плазмові ліпопротеїнові частинки, згідно сучасних уявлень. Ядро ліпопротеїнової частинки формують тригліцериди та етерифікований холестерол. Поверхневий гідрофільний шар, що утворений полярними ліпідами, з одного боку захищає ліпідну сферу, що є гідрофобною, від водного середовища, а з іншого боку — гарантує транспорт ліпопротеїнової частинки та її розчинність в цьому середовищі.

Співвідношення між основними класами ліпідів трансформується залежно від класу ліпопротеїнів. При збільшенні густини часток зменшується вміст тригліцеридів та збільшується вміст етерифікованого холестеролу. Так як тригліцериди є розчинником для останніх, то в багатих тригліцеридами ліпопротеїнах (хіломікронах та ліпопротеїнах дуже низької щільності) етерифікований холестерол рівномірно розподілений у ядрі, на відміну від ЛПВ, які представлені фосфоліпідами [44].

Порушення ліпідного метаболізму є фундаментальною патогенною віссю в ініціації та прогресуванні атеросклерозу. За фізіологічних умов ліпідний гомеостаз жорстко регулюється через динамічну взаємодію між шляхами синтезу, транспорту та кліренсу ліпопротеїнів, забезпечуючи критичний баланс між проатерогенним рівнем ХС ЛПНЩ та захисним рівнем ХС ЛПВЩ [45, 46]. Порушення цієї рівноваги, що характеризується

підвищеним рівнем циркулюючого ХС ЛПНЩ та/або зниженим рівнем ХС ЛПВЩ, сприяє надмірному накопиченню ліпідів в інтимі артерій, тим самим стимулюючи атерогенез.

Підвищений рівень ЛПНЩ сприяє трансендотеліальному транспорту частинок ЛПНЩ у субендотеліальний простір, де вони зазнають окислювальної, глікаційної та ферментативної модифікації [47, 48]. Окислені ЛПНЩ та інші модифіковані ліпіди служать потужними індукторами активації ендотелію, дисфункції гладком'язових клітин (ГМК) та утворення пінистих клітин, зумовлених макрофагами, — ключових клітинних подій, що стимулюють утворення та прогресування бляшок. Одночасно зниження рівня ЛПВЩ погіршує зворотний транспорт холестерину (ЗТХ), критичний механізм мобілізації та виведення холестерину з периферичних тканин і бляшок [49]. Порушення функціональності ЛПВЩ ще більше посилює запалення судин та оксидативний стрес, збільшуючи схильність до дестабілізації та розриву бляшок. Важливо, що порушення ліпідного обміну не тільки ініціює раннє утворення уражень, але й сприяє вразливості бляшок та виникненню гострих серцево-судинних подій. Накопичення некротичних ліпідних ядер у поєднанні з дефектним ефероцитозом та стійким запаленням створює середовище, що сприяє витонченню фіброзної покривки, деградації матриксу та, зрештою, розриву бляшки, що є ключовими факторами розвитку інфаркту міокарда та інсульту [50]. Таким чином, оксидативні пошкодження ліпопротеїнів, особливо ліпопротеїнів низької густини, можуть розглядатися як істотна ланка в патогенезі атеросклерозу, що вказує на важливість вивчення стану оислення ЛП при дії на організм різних стресуючих чинників.

1.4. Механізми прогресування атеросклеротичної бляшки

Формування атеросклеротичних бляшок – це динамічний, багатоетапний процес, який розвивається з часом через взаємодію накопичення ліпідів, хронічного запалення та дезадаптивного ремоделювання тканин. Найперші виявлені ураження – жирові смуги – виникають, коли ендотеліальна дисфункція дозволяє субендотеліальну інфільтрацію частинок ЛПНЩ. Окислювальна та ферментативна модифікація ЛПНЩ призводить до утворення oxLDL, що викликає локальні запальні реакції та сприяє залученню моноцитів в інтиму. Ці моноцити диференціюються в макрофаги, інтерналізують oxLDL та трансформуються в пінисті клітини, створюючи початкове ураження, багате на ліпіди [51].

У міру прогресування захворювання, стійке відкладення ліпідів та стійка імунна активація посилюють запальне середовище всередині бляшки. Активовані макрофаги та інші імунні клітини секретують цитокіни, хемокіни та ферменти, що руйнують матрикс, що сприяє клітинній дисфункції та ремоделюванню матриксу. Одночасно, гладком'язові клітини судин (ГМК) мігрують в інтиму, де вони сприяють формуванню фіброзної шапки та синтезу позаклітинного матриксу. З часом бляшки зазнають подальшого ремоделювання, включаючи кальцифікацію, витончення фіброзної шапки, розширення некротичного ядра та прогресуюче звуження просвіту [52].

Особливо небезпечним аспектом прогресування бляшок є розвиток вразливих бляшок, що характеризуються тонкою фіброзною шапкою, великим некротичним ядром та інтенсивною запальною активністю. Такі бляшки схильні до розриву, піддаючи тромбогенний матеріал циркулюючій крові. Це прискорює гостре утворення тромбів, які можуть швидко закупорювати просвіт артерії та спровокувати небезпечні для життя серцево-судинні події, такі як інфаркт міокарда та інсульт [53]. Таким

чином, атеросклеротичні бляшки являють собою не лише структурну обструкцію, але й динамічний та нестабільний субстрат для гострих судинних синдромів.

1.5. Цільові антиоксидантні стратегії

Атеросклероз, основна причина серцево-судинних захворювань, все частіше визнається хронічним запальним станом судинної стінки, при якому оксидативний стрес відіграє ключову роль у розвитку ендотеліальної дисфункції, окислення ліпідів та нестабільності бляшок. Таким чином, цілеспрямовані антиоксидантні стратегії стали привабливим підходом до доповнення до традиційних методів лікування та вирішення ключових патофізіологічних механізмів захворювання.

Дієтичні втручання залишаються фундаментальним компонентом профілактики серцево-судинних захворювань [54]. Біоактивні харчові сполуки, такі як флавоноїди та поліфеноли, мають антиоксидантну та протизапальну дію, що може послаблювати атерогенез. Массаро та ін. [55] підкреслили вплив споживання поживних речовин на експресію генів та сигнальні шляхи, пов’язані з розвитком атеросклерозу. Серед них флавоноїди, які широко вивчаються як у традиційній китайській медицині, так і в західній науці про харчування, продемонстрували захисну дію на судини шляхом модуляції запалення, спричиненого макрофагами, та оксидативного стресу. Аналогічно, було показано, що багаті на антиоксиданти екстракти яблук та проантоціанідинові сполуки пом’якшують продукти перекисного окислення ліпідів, такі як 4-гідроксиноненаль (4-HNE), тим самим зберігаючи функцію судин в експериментальних моделях (Рис. 1.1) [56].



Примітка. АР – альдегідредуктази (альдозоредуктаза), АлДГ – альдегіддегідрогеназа, ГТ – глутатіонтрансферази, АлР – альдозоредуктаза.

Рисунок 1.1 – Основні шляхи катаболізму 4 -гідроксиноненаля в клітинах [57].

Аронія або чорноплідна горобина, *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott (Rosaceae), – це чагарник, що походить з Північної Америки, свіжі плоди якого зазвичай не вживаються безпосередньо через їх гіркий смак (Рис. 1.2).

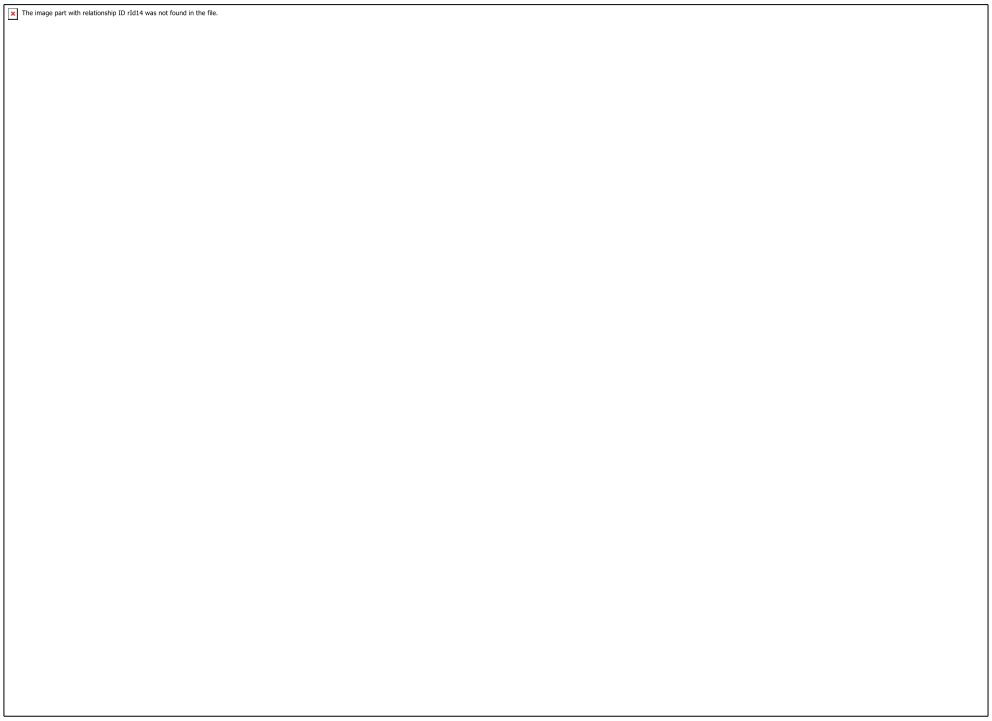


Рисунок 1.2 – *Aronia melanocarpa* [78].

Однак ці ягоди використовуються в харчовій промисловості для виробництва соків, сиропів, джемів, фруктових чаїв та вина, а також у харчових добавках. Фітохімічні дослідження показали, що плоди *Aronia melanocarpa* (ягоди аронії) є багатим джерелом фенольних сполук, включаючи проціанідини, антоціани, фенольні кислоти та їх аналоги (Рис. 1.3). Ці ягоди також виробляють кілька нових сполук, що містять конденсовану одиницю флаванол-кумарин-фенол та демонструють активність поглинання гідроксильних радикалів та індукування хінонредуктази. Вміст основних біоактивних компонентів ягід аронії є відносно високим, від 10 мг до 5500 мг на 100 г сухофруктів, включаючи проціанідини, ціанідин-3-*O*- галактозид, хлорогенову кислоту та кверцетин. З них вміст проціанідинів може перевищувати 5% сухофруктів. Високі концентрації цих біоактивних сполук не тільки сприяють біологічним ефектам, що спостерігаються у плодів аронії, але й представляють потенціал для відкриття корисних терапевтичних засобів з цієї частини рослини [58, 59].

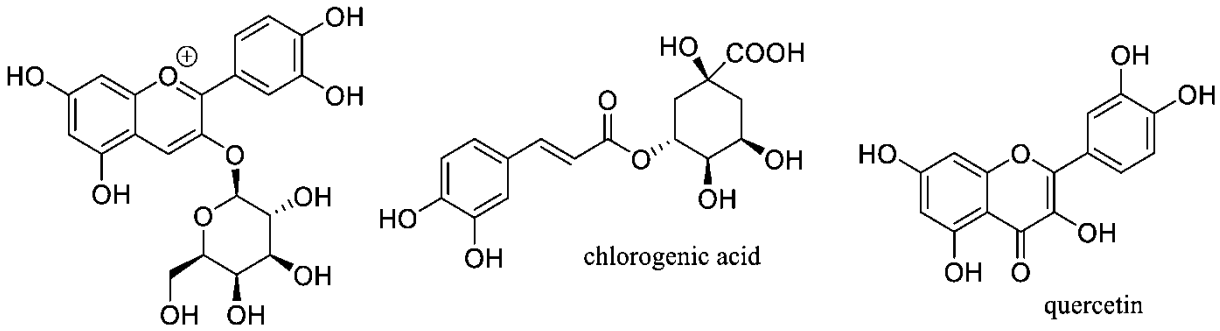


Рисунок 1.3 – Структури вибраних основних фенольних сполук, виділених з ягід аронії [79].

Фенольні сполуки мають потужну антиоксидантну активність, що сприяє оздоровленню ягід аронії. До них належать протидіабетичний, протиінфекційний, антимутагенний та цитотоксичний вплив, а також кардіо-

, гастро-, гепато- та радіопротекторний та імуномодулюючий ефекти. Таким чином, споживання ягід аронії може сприяти профілактиці деяких хронічних захворювань, включаючи порушення обміну речовин [60], та може зменшити токсичний вплив деяких ксенобіотиків на здоров’я людини/

Прогрес досліджень ягід аронії був узагальнений у кількох нещодавно опублікованих оглядових статтях. Однак ці попередні огляди зосереджувалися переважно на хімічних компонентах, підготовці продукту та фармацевтичних ефектах екстрактів або екстрактів ягід аронії, збагачених біоактивними компонентами. Механізми дії та молекулярні мішені активних сполук, а також їх клінічні випробування досі недостатньо обговорювалися [59].

Антиоксидантна активність ягід аронії та їхніх основних фенольних складових нещодавно була добре задокументована. Було виявлено, що ці натуральні продукти пригнічують активність кількох типів радикалів через різні механізми дії, сприяючи іншим біоактивним властивостям. Екстракти та кілька фенольних сполук ягід аронії продемонстрували активність поглинання радикалів при тестуванні за допомогою 1,1-дифеніл-2-пікрилгідразилу (DPPH), а також інгібували 15-ліпоксигеназу та ксантиноксидазу, які є перекисними та прооксидативними ферментами відповідно, джерелами активних форм кисню (ROS) у судинних клітинах. Раніше було виявлено, що кілька невеликих фенольних сполук, виділених з ягід аронії в нашій дослідницькій групі, проявляють потужну антиоксидантну активність при тестуванні за допомогою аналізу поглинання гідроксильних радикалів, і катехолова група в цих сполуках, здається, відіграє важливу роль у опосередкуванні такої властивості [61].

Антиоксиданти важливі для підтримки здоров'я людини завдяки своїй здатності пригнічувати вільні радикали, які пошкоджують нормальні клітини. Таким чином, антиоксидантний ефект може бути цінним для полегшення інших станів, що виникають внаслідок оксидативного стресу, включаючи серцеві захворювання та діабет. У зв'язку з цим, велика кількість

фенольних сполук та інших натуральних продуктів у ягодах аронії, які проявляють потужну антиоксидантну активність, може сприяти покращенню здоров’я людини [60].

1.6. Потенційні переваги ягід аронії для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань

Ягоди аронії є цінним джерелом антиоксидантних сполук, які можуть підвищувати регуляцію ендотеліальної синтази оксиду азоту (NO) та знижувати оксидативний стрес та експресію запальних генів, знижуючи рівень триацилгліцеролів, загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності в крові. Таким чином, споживання цих фруктів може покращити ліпідний баланс у пацієнтів з метаболічним синдромом для профілактики серцево-судинних захворювань. Було проведено плацебо-контрольоване інтервенційне дослідження для вивчення впливу соку ягід аронії на транскриптом у мононуклеарних клітинах периферичної крові у 19 осіб з ризиком серцево-судинних захворювань. Результати показують, що тривале звичне споживання соку аронії, багатого на феноли, може призвести до імуномодулюючої активності, опосередкованої різними біологічними шляхами [61].

Метааналіз контрольованих клінічних випробувань показав, що щоденне вживання екстракту ягід аронії протягом шести-восьми тижнів значно знизило систолічний артеріальний тиск та загальний рівень холестерину у дорослих учасників, основні фактори ризику серцево-судинних захворювань. Після місячного прийому комерційного екстракту ягід аронії у пацієнтів з метаболічним синдромом було виявлено, що небезпечні фактори ризику серцево-судинних захворювань, загальний

потенціал коагуляції, утворення тромбів та фібринолізу, значно знизилися, при цьому знизилися артеріальний тиск, глікемія та ліпідний профіль [62].

Фенольні сполуки, отримані з ягід, впливають на кілька сигнальних шляхів, що стосуються розвитку серцево-судинних захворювань, включаючи запалення, оксидативний стрес та ремоделювання серця та судин. Фенольні сполуки, отримані з ягід, можуть сприяти цілеспрямованій терапії серцево-судинних захворювань. З них хлорогенова кислота та кверцетин, два основні фенольні компоненти ягід аронії, були оцінені в клінічних випробуваннях на предмет їхньої користі для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

Ці клінічні випробування показують, що активними компонентами ягід аронії з потенційним впливом на серцево-судинні захворювання є присутні фенольні сполуки, які демонструють потужну антиоксидантну активність для зниження ризику серцево-судинних захворювань. З цих фенольних речовин як хлорогенова кислота, так і кверцетин можна розглядати як можливі провідні сполуки для розробки нових засобів для лікування та профілактики серцево-судинних захворювань [63].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1 Загальна характеристика роботи

В роботі використовувалися щури самці лінії Вістар. Щурів утримували в стандартних умовах (температура 25 °С) та розміщували в продезінфікованих металевих клітках з решіткою з нержавіючої сталі, вистеленою рисовою лушпинням у стерильних умовах. Вони мали вільний доступ до стандартного гранульованого раціону, достатньої кількості води та утримувалися в умовах природного освітлення приміщення віварію.

Утримання та робота з тваринами проводилася відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1985) [64].

Робота проводилася з урахуванням «Правил поведінки при роботі з використанням експериментальних тварин».

Дослідження проведено на базі кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини Запорізького національного університету.

2.2 Схема експерименту

В дослідженнях використовувалося 24 молодих щура-самця лінії Вістар (9-12 місяців).

Тварин рандомізували на чотири групи по шість тварин у кожній. Усі препарати вводили протягом 21 дня, за винятком токсичного контролю, у якому Тритон Х-100 вводили одноразово внутрішньоочеревинно (внутрішньочеревинно) ін’єкцією лише на 1 та 2 день.



Рисунок 2.1 – Щури-самці лінії Вістар (власне фото).

Групи поділялись наступним чином:

I. Група – 6 тварин лінії Вістар, середня маса складає 170 гр., якій вводився розчин натрію хлориду 0,9% в дозі1 мл/кг маси тіла;

II. Група токсичного контролю – 6 тварин лінії Вістар, середня маса яких складає 170 гр, якій вводився Тритон Х-100 в дозі 100 мг/кг маси тіла, у вигляді одноразової ін’єкції на 1 та 2 день;

III. Група – 6 тварин лінії Вістар, середня маса яких складає 170 гр, якій вводився Аторвастатин per os в дозі 10 мг/кг маси тіла та Тритон Х-100 інтраперитонеально в дозі 100 мг/кг тіла вага, у вигляді одноразової ін’єкції на 1 та 2 день;

IV. Група – 6 тварин лінії Вістар, середня маса яких складає 170 гр., якій вводили екстракт *A. Melanocarpa* в дозі 0,2 г/кг маси тіла, внутрішньом’язово щодня протягом 21 дня і Тритон Х-100 в дозі 100 мг/кг маса тіла, інтраперитонеально у вигляді одноразової ін’єкції на1 та 2 день.

Гіперліпідемію у щурів індукували шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення свіжоприготованого розчину Тритон Х-100 в дозі 100 мг/кг маси тіла у фізіологічному розчині (0,9% розчин NaCl) після нічного голодування протягом 18 год.

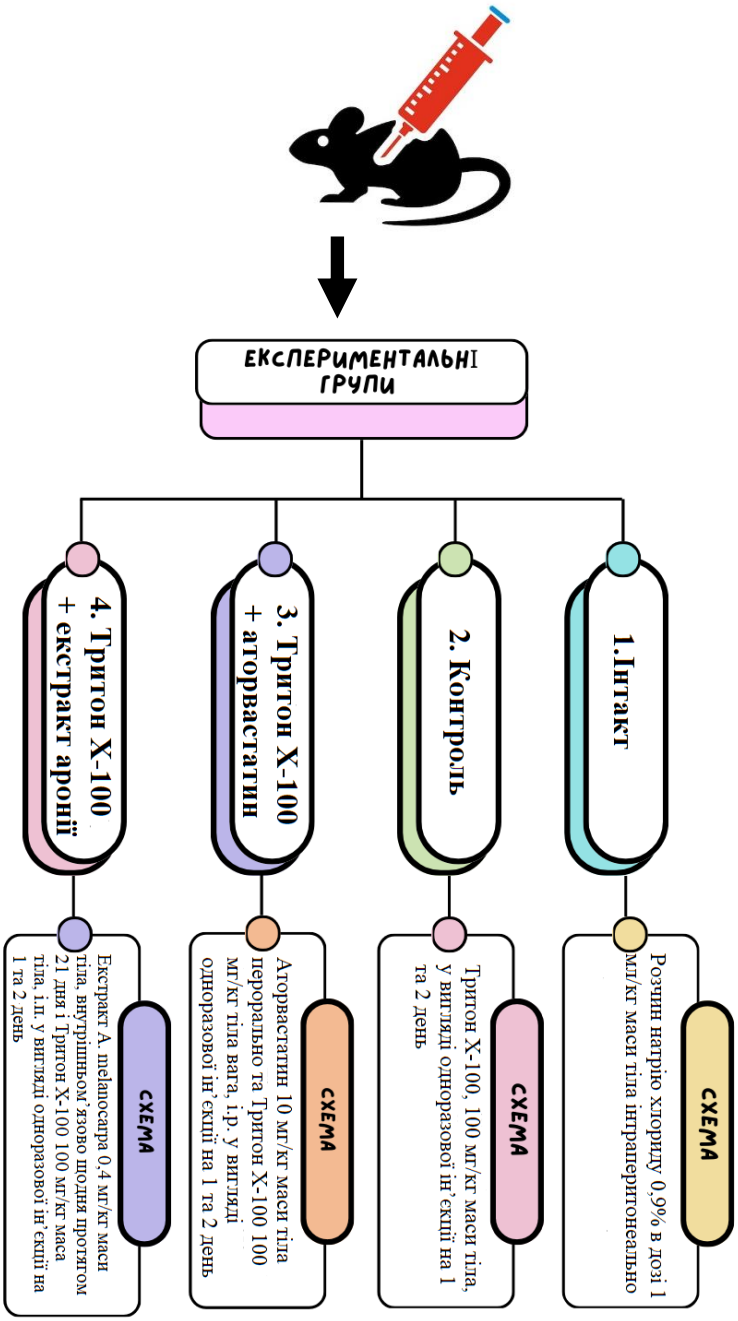


Рисунок 2.2 – Схема експерименту.

Для біохімічної оцінки показники ліпідів крові зразки крові збирали при декапітації в стерильну центрифужну пробірку на 21 день та центрифугували при 2000 об/хв протягом 15 хв, щоб отримати сироватку та аналізувати її на біохімічні показники. Після відбору зразків крові відібрали тканини печінки, що одразу заморожувались в рідкому азоті.

Зразки печінки гомогенізували за допомогою гомогенізатора Поттера-Ельвеєма охолодженою трихлороцтовою кислотою. Гомогенати

центрифугували при 3000xg протягом 10 хвилин при 4°С. Концентрацію речовин, що реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою (малоновим діальдегідом), визначали у безбілкових екстрактах.

Для цього екстраговані зразки печінки відмивали від крові, ретельно подрібнювали ножицями та гомогенізували у скляному гомогенізаторі Поттера-Ельвехайма в 10-кратному об'ємі 0,25 М сахарози (pH 7,4). Гомогенати фільтрували через 2 шари марлі та центрифугували при 1000xg протягом 10 хвилин центрифугою LMC-3000 (Рига, Латвія). Усі процедури виконували при 4°С.



Рисунок 2.3 – Центрифуга LMC-3000 (Рига, Латвія). Власне фото.

Вміст ТБК-реактивних речовин проводили у безбілкових (отриманих з використанням 10 % трихлороцтової кислоти) екстрактах проб замороженої в рідкому азоті тканини печінки. Вміст ТБК-реактивних речовин виражали в мкмоль малонового діальдегіду/г тканини [65].

Визначення концентрації супероксиддисмутази (СОД) (ЕС 1.15.1.1): Гомогенат печінки отримували шляхом подрібнення тканини печінки (гомогенізації) у буфері PBS (pH = 7,4) за допомогою гомогенізатора Поттера-Ельвеєма у 10-кратному об'ємі 0,25 М сахарози. Гомогенати фільтрували через 2 шари марлі та центрифугували CL-310b (Варшава, Польща) при 1000× *g* протягом 10 хвилин. Потім супернатант центрифугували при 10 000× *g* протягом 20 хвилин. Згодом осад суспендували у 5 мл 0,25 М сахарози (pH 7,4) та двічі промивали при 10 000×g протягом 20 хвилин. Усі процедури виконували при 4 °C. Осад очищених мітохондрій суспендували в 1 мл 0,25 М сахарози [66].

Сироватку крові відокремлювали для біохімічної оцінки HDL-холестерину (HDL) [67], LDL-холестерину [68], ТХ, тригліцеридів (ТГ) [69], за допомогою наборів для аналізу «Bio Systems», Іспанія. Також розраховували наступні параметри: рівні холестерину ЛПДНЩ [70].

У роботі використовували формулу Фрід-Вальфа: VLDL=TC-HDL-LDL. Обрахування індексу атерогенності (AI): AI=(TC-HDL)/HDL.

Ліпопротеїди дуже низької щільності (VLDL) і ліпопротеїди низької щільності (LDL) осаджують фосфовольфраматом і іонами магнію. Супернатант містить ліпопротеїди високої густини (HDL). Концентрацію HDL Холестерину спектрофотометрично ферментативним методом за участю поєднаних реакцій, описаних нижче. Реагенти для осадження холестерину LDL використовуються разом з наборами для визначення Холестерину виробництва Bio Systems (код 11805, 11505, 11506, 11539).

Осадження сироватки крові

1) Розлити сироватку в промарковані центрифужні пробірки

2) Ретельно перемішати та залишити стояти на 10 хвилин при кімнатній температурі.

3) Центрифугувати мінімум при 4000 об/хв. протягом 10 хв.

4) Обережно зібрати супернатант

5) Нагріти реагент холестерину (набори визначення холестерину BioSystems) до кімнатної температури.

6) Розлити у підписані пробірки

7) Ретельно перемішати та інкубувати пробірки протягом 30 хвилин за кімнатної температури (16 – 25ºС) або протягом 10 хвилин за 37ºС.

8) Виміряти абсорбцію (А) Стандарту та Зразка при 500 нм проти Бланка. Забарвлення розчину стабільне не менше 30 хвилин.

Роботи проводились на автоматичному біохімічному аналізаторі «AU480». Цей аналізатор дозволяє високоякісно виконувати весь існуючий перелік біохімічних досліджень у крові, сечі, цереброспінальній рідині. Це надійний і точний прилад, розроблений на основі інноваційних технологій відповідно до репутації Beckman Coulter – визнаного світового лідера у виробництві автоматизованого обладнання та реагентів для клінічної лабораторної діагностики та біомедичних наукових досліджень.

AU480 поєднує у собі численні функції, які забезпечують високоякісне тестування, покращення якості аналізу та зниження витрат, знижують час проведення аналізів, підвищуючи продуктивність та оперативність лабораторії. Робота аналізатора заснована на фотометричному, турбодиметричному та потенціометричному принципах вимірювання.



Рисунок 2.4 – Автоматичний біохімічний аналізатор «AU480» (виробництва «BeckmanCoulter, Inc.», США). Власне фото.

Унікальна технологія SPOT-фотометрії, кварцові кювети з необмеженим терміном служби, детекція згустків та функція запобігання зіткненню маніпуляторів – все це додатково забезпечує надійну та безпечну роботу системи. Крім того, проводиться оцінка ступеня гемолізу, ліпемії та іктеричності зразків з автоматичним маркуванням тестів, на які вони можуть вплинути. Особливістю даного аналізатора і те, що з якісного проведення аналізу знадобиться мінімальна кількість зразка – від 1 мкл.

Особливо варто відмітити підвищену зручність, новий інтуїтивний графічний інтерфейс, вбудовані відеопідказки. А також підвищену ефективність приладу, яка досягається економним споживанням реактивів та витратних матеріалів наявністю завантажувача зразків з функцією безперервного дозавантаження, ідентифікацію зразків по штрих-коду.

Також зручним є місткий відсік для реактивів з 76 охолоджуваними позиціями для них, наявність готових рідких стабільних реактивів, наявність функції автоматичного перемикання на новий флакон з реактивом.

У штативи Beckman Coulter можна встановлювати всі поширені типи пробірок, а тип досліджуваного матеріалу визначається по штрих-коду на штативі. Можливе одноразове завантаження до 80 зразків та виконання до 800 тестів за годину.

Точність клінічної діагностики безпосередньо залежить від якості реактивів. Високоякісні реагенти виробництва Beckman Coulter відповідають стандарту ISO13485 та GMP. Визначаються біохімічні параметри (субстрати, ферменти, специфічні протеїни).

Статистичний аналіз.

Статистичне опрацювання даних проводили з використанням непараметричного методу Вілкоксона-Манна-Уїтні з використанням програмного пакета GraphPad Prism 6.0.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Атеросклероз характеризується накопиченням ліпідів у стінці артерії. Це хронічне запальне захворювання з вогнищевими проявами, яке починається в дитинстві та прогресує через тривалу безсимптомну фазу. На початкових стадіях атеросклеротичного процесу, після утворення ліпідних смуг внаслідок інфільтрації частинок холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) в стінку артерії, настає потенційно оборотна стадія з утворенням пінистих клітин (макрофагів, що фагоцитують частинки ЛПНЩ) та ініціацією запальної реакції [73].

Синтез мітохондріальних ліпопротеїнів та атеросклероз. Дисліпопротеїнемія та гіперхолестеринемія є доведеними ключовими компонентами патогенезу атеросклерозу. Вони є проявами метаболічного патерну, який виникає задовго до клінічних проявів атеросклерозу та серцево-судинних захворювань. Ліпопротеїни високої щільності є перетворювачами сигналів, моделюють запальні процеси, промоутери імунних реакцій та мають антиоксидантні властивості [71].

Дисліпідемією, що характеризується підвищеним рівнем тригліцеридів, ЛПНЩ та малими, щільними частинками ЛПНЩ. Ці ліпідні порушення сприяють інфільтрації ЛПНЩ у артеріальну стінку, де він піддається окисленню (oxLDL) і згодом поглинається макрофагами через рецептори-поглиначі, що призводить до утворення пінистих клітин та ініціації атеросклеротичних бляшок. Порушення регуляції ліпідного обміну призводить до збільшення потоку вільних жирних кислот з жирової тканини до печінки. Це призводить до надмірного вироблення ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та накопичення ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, у крові. Ліпопротеїни, багаті на тригліцериди, є не просто маркерами, а й ймовірними причинними факторами ризику запалення, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і навіть смертності від

усіх причин. Сучасні дослідження показали, що вищі рівні тригліцеридів та залишкового холестерину пов'язані зі значним підвищенням ризику інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, атеросклерозу та загальної смертності [70, 71].

Мітохондрії – це мембранні структури, в яких відбуваються складні біохімічні реакції. Для адекватного функціонування мембранні ферментні системи потребують постійного достатнього постачання мікроелементів, вітамінів, білків та ліпідів. Дефіцит мікроелементів (заліза, цинку, селену, міді, магнію, коензиму Q10 та вітамінів (A, B1, B2, B3, B6, B7, B12, B5, B9, C, E) у поживних речовинах призводить до дефіциту ферментних компонентів, що порушує функціонування систем електронного транспорту на внутрішній мітохондріальній мембрані. Дефіцит амінокислот, фосфоліпідів та жирних кислот порушує ремоделювання структур мітохондріальних мембран. Це може призвести до морфологічних дефектів мітохондріальних мембран, порушення біогенезу мітохондрій, патологічних змін їхніх функцій та смерті [72].

Ліпопротеїни високої щільності та більшість аполіпопротеїнів синтезуються в гепатоцитах. Печінка є центральним органом синтезу та метаболізму організму. Ентероцити відіграють значну роль у метаболізмі та транспорті ліпідів. Синтез апопротеїну 1 відбувається в кишечнику. Відповідно, виникнення дисліпопротеїнемії має бути пов'язане з функцією мітохондрій. Логічно вважати, що переїдання та споживання токсичних речовин з їжею в першу чергу спричинятимуть патологічне збільшення генерації активних форм кисню (ROS) та мітохондріальних пептидів (MD) у клітинах шлунково-кишкового тракту та печінки. У відповідь відбувається зміна сигнальної трансдукції в мітохондріях гепатоцитів, що поступово призводить до дисліпопротеїнемії та гіперхолестеринемії. Ця гіпотеза потребує подальшого вивчення. Однак, відомі клінічні дані підтверджують його життєздатність: атеросклероз та серцево-судинні захворювання завжди виникають поступово на тлі патології ліпідного обміну та хронічних

захворювань шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура та/або печінки [73].

Тритон діє як поверхнево-активна речовина та пригнічує дію ліпаз, блокуючи поглинання ліпопротеїнів з кровообігу позапечінковими тканинами, що призводить до підвищення концентрації ліпідів у крові. Двофазна природа гіперліпідемії, індукованої Triton X-100, допомагає зрозуміти механізм дії гіполіпідемічних агентів. Препарати, що перешкоджають біосинтезу або поглинанню ліпідів, будуть активними у фазі синтезу, а метаболізм буде активним у фазі виділення [74].

Наше дослідження було розроблено для оцінки впливу екстракту *A. Melanocarpa* на гіперліпідемію, викликану Triton X-100, у щурів. Як відомо Triton X-100 блокує кліренс ліпопротеїнів, багатих на тригліцериди, та викликає гостру гіперліпідемію на тваринних моделях. Рівні тригліцеридів та холестерину в плазмі були підвищені через ін'єкцію Triton X-100, оскільки збільшення секреції ЛПДНЩ печінкою призводило до зниження катаболізму ЛПДНЩ та ЛПНЩ. У нашому дослідженні Triton X-100 значно підвищив рівень загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцеридів, у сироватці крові, а також знизив рівень ЛПВЩ, як також повідомлялося в іншому подібному дослідженні. Перекисне окислення ліпідів, індуковане активними формами кисню, є ключовим фактором атеросклерозу.

У цьому дослідженні екстракт *A. Melanocarpa* знижував рівень холестерину та тригліцеридів подібно до аторвастатину. Гіполіпідемічна активність аторвастатину та екстракт *A. Melanocarpa* була очевидною при гіперліпідемії, індукованої тритоном X-100, у щурів. З літературних даних відомо, що екстракт *Aronia melanocarpa* є багатим джерелом фенольних сполук, включаючи проціанідини, антоціани, фенольні кислоти [60].

Нами було встановлено, що *Aronia melanocarpa* пригнічує біосинтез холестерину та тригліцеридів і тому може бути використана для профілактики (профілактики) гіперліпідемії. У цьому дослідженні екстракт *A. Melanocarpa* знижує рівень холестерину, тригліцеридів та ЛПНЩ і підвищує рівень ЛПВЩ, що, ймовірно, може бути пов'язано з наявністю флавоноїдів, тритерпіноїдів та глікозидів.

Як зазначено в таблиці 3.1., оцінка рівнів тригліцеридів у сироватці крові для антигіперліпідемічного препарату, такого як аторвастатин та екстракту *A. Melanocarpa* 0,2 г/кг, становила 38,45±1,81 та 37,45±1,42 відповідно.

Таблиця 3.1 – Гіполіпідемічна активність екстракту *Aronia melanocarpa* при гіперліпідемії у дорослих щурів, індукованій Тритоном X-100.

Препарат	ТГ	ЗХ	ЛПВЩ	ЛПНЩ	ЛПДНЩ
NaCl 0,9%1 мл/кг	16,90± 1,76	81,0± 1,56	34,6± 1,05	42,23± 4,31	2,541± 0,12
Тритон X-100 100 мг/кг	89,97± 2,88*	123,10± 2,44*	16,11± 0,58*	81,10± 3,52*	18,9± 0,57*
Аторвастатин 10 мг/кг + Тритон X-100 100 мг/кг	38,45± 1,81**	89,17± 1,32**	46,78± 1,46**	38,45± 1,23**	8,22± 0,44**
Екстракт *A. Melanocarpa* 0,2 г/кг + Тритон X-100 100 мг/кг	37,45± 1,42**	88,99± 6,33**	44,58± 1,63**	37,71± 3,93**	8,77± 0,11**

Примітки:

1) Значення виражені як середнє ± стандартна помилка відхилення, n=6;

2) *P<0,05, **P<0,01, враховується як значуще.

Оцінка рівнів загального холестерину в сироватці крові для аторвастатину та екстракту *A. Melanocarpa* 0,2 г/кг становила 89,17±1,32 та 88,99±6,33 відповідно.

Оцінка рівнів ЛПВЩ у сироватці крові для аторвастатину та екстракту *A. Melanocarpa* 0,2 г/кг становила 46,78±1,46 та 44,58±1,63 відповідно до контролю.

Оцінка рівнів ЛПНЩ у сироватці крові для аторвастатину та екстракту *A. Melanocarpa* 0,2 г/кг становила 38,45±1,23 та 37,71±3,93 відповідно.

Оцінка рівня ЛПДНЩ у сироватці крові для аторвастатину та екстракту *A. Melanocarpa* 0,2 г/кг становила 8,22±0,44 та 8,77±0,11 відповідно.

Таким чином, можна припустити, що аронія чорноплідна (*Aronia melanocarpa*) пригнічує біосинтез холестерину та тригліцеридів, і тому може бути використана для профілактики (запобігання) гіперліпідемії. У нашому дослідженні екстракт аронії чорноплодної (*Aronia melanocarpa*) знизив рівень холестерину, тригліцеридів та ЛПНЩ і підвищив рівень ЛПВЩ, що може бути пов’язано з наявністю широкого спектру біологічно активних речовин, включаючи біофлавоноїди та їх похідні – антоціанідини.

У нашому дослідженні спостерігалося значне підвищення рівня перекису ліпідів у тканині печінки під час введення Triton X-100, що виражалося в утворенні MDA. Екстракт *A. Melanocarpa* (0,2 г/кг) значно послаблював утворення MDA. Тварини, які отримували Triton X-100, перебували в стані сильного стресу, що проявлялося у зниженні рівня печінкових ферментів та маркерів оксидативного стресу. Нижча доза екстракту *A. Melanocarpa* зменшувала утворення MDA меншою мірою порівняно з вищою дозою, при якій спостерігалась помітна тенденція до зниження MDA. Ці спостереження ще раз підтверджують, що попереднє введення екстракту *A. Melanocarpa* значно знизило рівень ТБК-активних-речовин у тканинах печінки, підтверджуючи, що під час оксидативного стресу утворюються активні форми кисню.

Таблиця 3.2 – Ефект екстракту Aronia melanocarpa вміст ТБК-активних речовин, СОД з Тритон Х-100 індукованої гіперліпідемією.

Препарат	ТБК (нмоль MDA/мг)	СОД (U/мг)
NaCl 0,9%1 мл/кг	0,21±0,01	1,79±0,07
Тритон Х-100 100 мг/кг	0,73±0,09**	1,02±0,13*
Аторвастатин 10 мг/кг + Тритон Х-100 100 мг/кг	0,30±0,02**	2,13±0,11**/***
Екстракт *A. Melanocarpa* 0,2 г/кг + Тритон Х-100 100 мг/кг	0,77±0,05	2,95±0,03**/***

Примітки:

1) Усі значення були виражені як середнє значення ± SEM, n=6, проаналізовані за допомогою дисперсійного аналізу.

2) **p<0,01; порівняно з контролем, що отримував плацебо;

3) *p<0,05; **p<0,01; порівняно з групою, що отримувала Triton X-100.***

Відомо, що ключову роль у регуляції рівня АФК та, зокрема, супероксиданіонрадикалу (O2*) у біологічних тканинах відіграє фермент антиоксидантної системи СОД. СОД є єдиним серед відомих антиоксидантних ферментів, який безпосередньо забезпечує переривання кисневозалежних вільнорадикальних реакцій у клітинах організму. СОД здійснює рекомбінацію O2* з утворенням менш токсичних продуктів пероксидації ліпідів: пероксиду водню та триплетного кисню. Зниження активності СОД може бути зумовленим збільшенням концентрації пероксиду водню, накопиченням сполук, що можуть взаємодіяти з іонами металів в активному центрі або впливати на ступінь їх відновлення. Активність СОД прямо пов'язана з інтенсивністю ПОЛ і залежить від накопичення інтермедіатів останнього. З одного боку, накопичення

продуктів пероксидації викликає пригнічення активності СОД та інших антиоксидантних ферментів. З іншого боку, як адаптаційно-компенсаторна відповідь на інтенсифікацію пероксидації, АОС повинна активізуватися.

Ефект екстракту *Aronia melanocarpa* на рівень SOD (U/мг) при індукованій тритоном Х-100 гіперліпідемії у щурів. Активність SOD була значно знижена в групі, що отримувала тритон Х-100 ($p<0,01$). Лікування екстрактом *Aronia melanocarpa* продемонструвало значне ($p<0.05$) підвищення рівня SOD (Табл. 3.2).

Рівень антиоксидантного ферменту СОД знижується під час клітинного запалення. Ці ферменти видаляють вільні радикали кисню, тим самим зменшуючи інтенсивність запальних процесів. При лікування екстрактом *A. Melanocarpa* спостерігалось підвищення рівня СОД більше, ніж у контрольній групі. Отримані нами результати при лікуванні аторвастатином виявив підвищення рівня СОД, у порівнянні з контрольною групою. Ми вважаємо, що внаслідок виникнення оксидативного стресу деякі компенсаторні механізми задіяні для детоксикації або розщеплення утворення активних форм кисню.

Необхідні подальші дослідження для підтвердження молекулярних шляхів та потенційного терапевтичного використання екстракту чорноплідної аронії при гіперліпідемії викликаній Тритоном Х-100, для зниження рівня холестерину в сироватці крові та покращення показників функціонального стану печінки.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ

Під час виконання біохімічних досліджень, лаборант взаємодіє з електроприладами, біологічно активними речовинами, лабораторним посудом. Необережність, неуважність при контакті з хімічними речовинами та електроприладами, може спричинити важкі наслідки для дослідника.

Всі теоретичні знання з курсу «Охорона праці» я зумів використати практично, тим самим звів до мінімуму ризик отримання травми під час проведення лабортаорних досліджень, що є необхідними для виконання моєї дипломної роботи.

Техніка безпеки та виробнича санітарія є повноцінною складовою охорони праці. Техніка безпеки це сукупність технічних методів і окремих прийомів виконання досліду, що зводять до мінімуму ризик травмування на роботі. Безпека при проведенні досліду у лабораторії має бути організована відповідно до вимог діючих нормативних актів.

4.1 Техніка безпеки при виконання лабораторних досліджень

Запорукою безпечної роботи дослідника є відповідність санітарно-гігієнічного режиму лабораторії встановленим нормам та правилам. У робочій зоні лабораторії мають бути дотримані відповідно вимогам ДНАОП 0.03-3.15-86 певні параметри вологості, температури, швидкість переміщення повітря, освітлення. Повітря в робочій зоні має відповідати Наказу МОЗ №1596 [76].

Необхідно уникати застою повітря, забезпечуючи постійний його рух. Це можна досягти шляхом відкриття вікон, а в разі використання отруйних речовин – приточно-витяжної вентиляції.

Важливого значення набуває забезпечення оптимальної освітленості робочого місця. Світло забезпечується сонцем і за допомогою ламп (люмінесцентних або звичайних ламп накалювання). Норми природного і штучного освітлення лабораторії зазначені в вимогах ДБН В.2.5-28-2018 [77].

При роботі з хімічними реактивами є обов'язковим спеціальний одяг. У складі тканин не має бути добавок волокон синтетичного походження, тому що в разі випадкового займання оплавлені рештки халату буде важко видалити з шкіри та одягу.

При проведенні дослідів у лабораторії використовується хімічний мірний посуд, а також посуд спеціального і загального призначень. Практично завжди використовуються пробірки. Наповнювати пробірку до країв є неприпустимо, адже виплескування і попадання вмісту пробірку на шкіру дослідника може спричинити проблеми зі здоров'ям.

Зовсім неприпустимим є закривання пробірки пальцем та струшування її в такій позиції, адже можна пошкодити шкіру пальця або отримати опік. При нагріванні відкритий кінець пробірки має бути звернений у зворотній бік від дослідника, щоб уникнути потрапляння на шкіру та очі рідини, що виплеснулась випадково. У злив концентровані розчини кислот та лугів, отруйні речовини виливати і викидати не можна. При утилізації в раковині таких речовин можливе їхнє випаровування, і як наслідок забруднення повітря лабораторії. Луги та кислоти високої концентрації перед зливом необхідно сильно розбавити або нейтралізувати, для того щоб уникнути пошкодження та знищення каналізаційної мережі.

Вимоги до експериментатора перед початком робіт в лабораторії:

1) отримати та ретельно обдумати завдання від керівника робіт;

2) одягти спецодяг, спецвзуття та необхідні засоби індивідуального захисту;

3) ввімкнути приточно-витяжну вентиляцію за 15-20 хв. до початку дослідів;

4) перевірити працездатність приладів; наявність необхідних хімічних реактивів;

5) за необхідності ввімкнути вентиляцію у витяжній шафі;

6) при виявленні будь яких несправностей обладнання та засобів індивідуального захисту, необхідно повідомити про це керівника робіт, або відповідальну особу та не приступати до виконання дослідів не усунувши виявлених несправностей.

Вимоги до експериментатора під час роботи в лабораторії:

1) всі досліди, що пов'язані з використання та можливим виділенням отруйних та їдких речовин, які ще й володіють задушливими запахом, необхідно виконувати лише у витяжній шафі з функціонуючою вентиляцією з використанням засобів захисту;

2) не нагрівати рідини на відкритому полум’ї;

3) під час нагрівання рідини у пробірці треба спрямовувати її в протилежний бік від себе й тих, хто знаходяться поруч;

4) закривати колби та пробірки гумовими пробками при збовтуванні;

5) не лишати без нагляду палаючі пальники та інші нагрівальні прилади;

6) не зберігати без підпису та етикеток жодні речовини невідомого походження;

7) зливати відходи та відпрацьовані рідини лише у спеціальний посуд;

8) проводячи нагрівання рідини в колбі або пробірці, варто закріпити посуд, щоб шийка колби або отвір пробки були направлені в бік від себе; при цьому посуд не варто наповнювати рідиною більше, ніж на третину об'єму. Під час нагрівання нахилятися над колбою або пробірко та заглядати в неї заборонено;

9) при нагріванні в пробірці або колбі речовин хімічного та біологічного походження тримати їх голими руками категорично заборонено, їх варто закріпити в лапці штатива або спеціальним тримачем для пробірок (затискач має знаходитись біля отвору пробірки).

Вимоги до експериментатора після закінчення дослідів:

1) вимкнути з мережі газові пальники, електроприлади, інше обладнання, перекрити воду, вимкнути живлення електромережі;

2) реактиви та інші хімічні речовини та матеріали покласти у спеціально відведене для них місце;

3) прибрати за собою сміття на робочому місці;

4) спецвзуття, спецодяг та ЗІЗ покласти у спеціально відведене для їх зберігання місце;

5) теплою водою з милом вимити руки та обличчя;

6) доповісти керівнику робіт щодо недоліків, несправностей, що відбулись під час дослідів.

4.2 Вимоги до експериментатора при надзвичайній ситуації

Надзвичайними ситуаціями, що можуть відбутись при виконанні моєї роботи, є попадання біологічних рідин, крові на одяг, шкіру або на слизові оболонки та електротравма. Тому необхідним є володіння навичками першої медичної допомоги в цих ситуаціях.

При роботі з сироваткою крові можливе її потрапляння на шкіру, одяг, слизові оболонки. Так, при потраплянні сироватки на халат, його необхідно зняти і замочити у дезінфікуючому розчині на визначений час. Таким дезінфікуючим розчином може бути Вернедор, Вернедор Преміум, Септамін, Тентамін, Бланідаз.

Якщо ж сироватка потрапила на шкіру, потрібно обробити уражену ділянку 96% спиртом. Після цього треба промити шкіру двократно під проточною водою з милом, висушити паперовим рушником і знову обробити спиртом або спиртовмісним антисептиком.

При потраплянні сироватки на слизові оболонки очей необхідно промити очі великою кількістю води. Про всі випадки аварійних ситуацій треба повідомити своє керівництво та відповідальну особу.

Електротравми виникають при торканні за дріт, що знаходиться під напругою. Через скорочення м’язів постраждалий звільнитися самостійно не може, крім того електротравма може стати причиною зупинки серця або дихання. Надання першої медичної допомоги потерпілому з електротравмою має починатися з усунення джерела струму і припинення контакту струму з постраждалим.

При цьому варто дотримуватися певних правил техніки безпеки.

1) Для припинення дії струму кращим за все буде вимкнення рубильника, автоматичного вимикача, вивернення пробок на щитку. Якщо це з окремих причин є неможливим, необхідно звільнити потерпілого від дроту. Для цього необхідно одягти гумові рукавички і предметом, який не проводить струм (наприклад суха дерев’яна палиця) відкинути оголений дріт від постраждалого. В жодному разі не можна торкатися постраждалого оголеними руками.

2) При відсутності ознак життя після припинення контакту потерпілого з електричним струмом необхідно розпочати проведення серцево-легеневої реанімації.

4.3 Пожежна безпека

Пожежна безпека в лабораторії має забезпечуватися шляхом проведення технічних, організаційних заходів відповідно до Правил пожежної безпеки.

Для попередження виникнення пожежі не допускається:

− паління у приміщенні лабораторії або в інших виробничих приміщеннях;

− залишати легкозаймисті матеріали на шафах, радіаторах центрального опалення, близько до електродротів та ввімкнених електроприладів;

− нагрівати будь які легкозаймисті речовини на відкритому вогні, електроплитах тощо, нагрівати необхідно на водяній бані;

− залишати без нагляду ввімкнені електроприлади, плити, електричне освітлення;

− пошкоджувати та перевантажувати електропроводку, заставляти меблями і завішувати плакатами, картинами, газетами тощо електропроводи, електровимикачі, розетки.

У коридорах та добре доступних місцях, а також в приміщеннях, де проводяться роботи з вогненебезпечними або вибуховими реактивами і небезпечними в пожежному відношенні нагрівальними приладами мають бути розташовані щити з повним комплектом протипожежного інвентарю, а також вогнегасники, ємності з піском та пожежний гідрант.

У газовій мережі лабораторії повинен бути встановлений загальний аварійний кран. При загорянні легкозаймистих речовин для їхнього гасіння слід використовувати вогнегасник, пісок. При виникненні пожежі необхідно викликати ДСНС, зачинити вікна та кватирки, вимкнути вентиляцію та електроприлади, винести за можливості з приміщення легкозаймисті рідини.

ВИСНОВКИ

1. Екстракт *A. Melanocarpa* знижує рівень холестерину, тригліцеридів та ЛПНЩ і підвищує рівень ЛПВЩ, що, ймовірно, може бути пов’язано з наявністю флавоноїдів, тритерпіноїдів та глікозидів.

2. В результаті проведеної роботи виявлено, що екстаркт *A. Melanocarpa* може пригнічувати синтез холестерину через мевалонатний шлях, а його ефект є подібним до ефективності аторвастатину при гіперліпідемії.

3. При оксидативному стресі введення екстракту *A. Melanocarpa*, призводить до значного зниження біохімічних показників, має потужну антиоксидантну активність, може активувати антиоксидантні ферментні системи шляхом активації супероксиддисмутази та інгібувати продукти перекисного окислення ліпідів (малоновий діальдегід).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

За результатами роботи для діагностування стану хворих на атеросклероз вважаємо за доцільне рекомендувати включення до переліку клінічних досліджень лабораторних методів, метою яких є не лише виявлення стану гіперліпідемій, але й перекисних та вільнорадикальних процесів. Зазначенні дослідження, на нашу думку, дозволять більш коректно спланувати фармакотерапію зазначених патологічних станів, зокрема обґрунтувати включення до схем лікування антиоксидантних препаратів рослинного походження, таких як екстракт *Aronia melanocarpa* (після проходження доклінічних випробувань).

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. NCD Alliance. Cardiovascular Diseases. URL: https://ncdalliance.org/why-ncds/ncds/cardiovascular-diseases.

2. Mendis, S. Graham, I. Narula, J. Addressing the Global Burden of Cardiovascular Diseases : Need for Scalable and Sustainable Frameworks. *Glob. Heart* 2022. Vol. 17. P. 48.

3. Rossello, X. Dorresteijn, J.A. Janssen, A. Lambrinou, E. Scherrenberg, M. Bonnefoy-Cudraz, E. Cobain, M. Piepoli, M.F. Visseren, F.L. Dendale, P. et al. Risk predic-tion tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collabo-ration with the Acute Car-diovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019. Vol. 26. P. 1534–1544.

4. Masaebi, F. Salehi, M. Kazemi, M. Vahabi, N. Looha, M.A. Zayeri, F. Trend analysis of disability adjusted life years due to cardiovascular diseases: Results from the global burden of disease study 2019. *BMC Public Health* 2021. Vol. 21. P. 1–13.

5. Olano-Lizarraga, M. Wallström, S. Martín-Martín, J. Wolf, A. Causes, experiences and consequences of the impact of chronic heart failure on the person´s social dimension: A scoping review. *Health Soc. Care Community* 2021. Vol. 30. P. 24-37.

6. Salah, H.M. Minhas, A.M. Khan, M.S. Pandey, A. Michos, E.D. Mentz, R.J. Fudim, M. Causes of hospitalization in the USA between 2005 and 2018. *Eur. Heart J. Open* 2021. Vol. 1. P.12-26

7. Hyder, A.A. Rylance, S. Al Saegh, A. Feigin, V.L. Kataria, I. Laatikainen, T. Lee, L. Mahendradhata, Y. Marten, R. Mikkelsen, B. et al. Strengthening evidence to inform health systems: Opportunities for the WHO and

partners to accelerate progress on non-communicable diseases. *BMJ Glob. Health* 2023. Vol. 8. P. 18-30.

8. González-Pacheco, H. Álvarez-Sangabriel, A. Martínez-Sánchez, C. Briseño-Cruz, J.L. Altamirano-Castillo, A. Mendoza-Garcí, S. Manzur-Sandoval, D. Amezcua-Guerra, L.M. Sandoval, J. Bojalil, R. et al. Clinical phenotypes, aetiologies, management, and mortality in acute heart failure: A single-institution study in Latin-America. *ESC Heart Fail.* 2021. Vol. 8. P. 423–437.

9. Salah, H.M. Minhas, A.M. Khan, M.S. Pandey, A. Michos, E.D. Mentz, R.J. Fudim, M. Causes of hospitalization in the USA between 2005 and 2018. *Eur. Heart J. Open* 2021. Vol. 1. P. 40-48.

10. González-Pacheco, H. Álvarez-Sangabriel, A. Martínez-Sánchez, C. Briseño-Cruz, J.L. Altamirano-Castillo, A. Mendoza-Garcí, Manzur-Sandoval, D. Amezcua-Guerra, L.M. Sandoval, J. Bojalil, R. et al. Clinical phenotypes, aetiologies, management, and mortality in acute heart failure: A single-institution study in Latin-America. *ESC Heart Fail.* 2021. Vol. 8. P. 423–437.

11. J. Hrečko, J. Čermáková, E. Adamcová, M. Pudil, R. Characteristics and outcomes of patients admitted for acute heart failure in a single-centre study. *ESC Hear Fail.* 2022. Vol. 9. P.2249–2258.

12. Steinberg D, Witztum JL. History of discovery oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2010. Vol. 30, №12. P. 2311–2316. http://doi: 10.1161/ATVBAHA.108.179697.

13. Wen Y, Leake DS. Low density lipoprotein undergoes oxidation within lysosomes in cells. Circ Res. 2007. Vol. 100, № 9. P. 1337–1343. http://doi: 10.1161/CIRCRESAHA.107.151704.

14. A. Pratico, D. Lin, L. Mantzoros, C.S. Bahijri. Inflammation in Atherosclerosis: Pathophysiology and Mechanisms. *Cell Death Dis.* 2024. Vol.15. P. 817.

15. Tasouli-Drakou, V. Ogurek, I. Shaikh, T. Ringor, M. DiCaro Atherosclerosis: A Comprehensive Review of Molecular Factors and Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol.26. P. 13-64.

16. Amadori, L. Calcagno, C. Fernandez, D.M. Koplev, S. Fernandez, N. et al. Systems Immunology-Based Drug Repurposing Framework to Target Inflammation in Atherosclerosis. *Nat. Cardiovasc. Res.* 2023, Vol. *2.* P. 793.

17. Karakasis, P. Theofilis, P. Patoulias, D. Vlachakis, P.K. Diabetes-Driven Atherosclerosis: Updated Mechanistic Insights and Novel Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2025, Vol. *26.* P. 21-46.

18. Liu, B. Su, L. Loo, S.J. Gao, Y. Khin, E. et al. Matrix Metallopeptidase 9 Contributes to the Beginning of Plaque and Is a Potential Biomarker for the Early Identification of Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Diabetes. *Front. Endocrinol.* 2024, Vol. *15*. P. 13-40.

19. Theofilis, P. Papanikolaou, A. Karakasis, P. Dimitriadis, K. Coronary Atherosclerotic Plaque Modification: The Present and the Future. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2025, Vol. 23. P. 65–71

20. Abela, G.S. Katkoori, V.R. Pathak, D.R. Bumpers, H.L. et al. Cholesterol Crystals Induce Mechanical Trauma, Inflammation, and Neo-Vascularization in Solid Cancers as in Atherosclerosis. *Am. Heart J. Plus: Cardiol. Res. Pract.* 2023. Vol. 35. P. 10-31.

21. Li, M. Wang, Z.-W. Fang, L.-J. Cheng, S.-Q. Programmed Cell Death in Atherosclerosis and Vascular Calcification. *Cell Death Dis.* 2022. Vol. 13. P. 467.

22. Qu, K. Yan, F. Qin, X. Zhang, K. Mitochondrial Dysfunction in Vascular Endothelial Cells and Its Role in Atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13. P. 18-46.

23. Xu, J. Chen, C. Yang, Y. Identification and Validation of Candidate Gene Module Along with Immune Cells Infiltration Patterns in Atherosclerosis Progression to Plaque Rupture via Transcriptome Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. P. 23-40.

24. Wang, S.; He, H.; Mao, Y.; Zhang, Y.; Gu, N. Advances in Atherosclerosis Theranostics Harnessing Iron Oxide-Based Nanoparticles. *Adv. Sci.* 2024 Vol. 11. P. 40-49

25. Singh, D. Rai, V. Agrawal, D.K. Non-Coding RNAs in Regulating Plaque Progression and Remodeling of Extracellular Matrix in Atherosclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 13-37.

26. Zhang, Y. Jia, X. Wang, Y. Zheng, Q. Caveolin-1-Mediated LDL Transcytosis across Endothelial Cells in Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2025. Vol. 402. P. 25-35.

27. Wang, X.Q. Chen, J.W. Lu, L. Yang, C.D. Increased 12/15-Lipoxygenase by Disturbed Flow Promotes Endothelial Dysfunction and the Development of Atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2023. Vol. 44. P. 48-59.

28. Violi, F. Pignatelli, P. Valeriani, E. Oxidative Stress and Atherosclerosis: Basic and Clinical Open Issues. *Kardiol. Pol.* 2024. Vol. 82. P. 689–691.

29. Shiina, K. Tomiyama, H. Tanaka, A. Yoshida, H. Eguchi, K. et al. Differential Effect of a Xanthine Oxidase Inhibitor on Arterial Stiffness and Carotid Atherosclerosis: A Subanalysis of the PRIZE Study. *Hypertens. Res.* 2022. Vol. 45. P. 602–611.

30. Wang, X.Q. Chen, J.W. Lu, L. Yang, C.D. Increased 12/15-Lipoxygenase by Disturbed Flow Promotes Endothelial Dysfunction and the Development of Atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2023. Vol. 44. P. 40-55.

31. Altahrawi, A.Y. James, A.W. Shah, Z.A. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in the Pathogenesis and Treatment of Vascular Dementia. *Cells* 2025. Vol. 14. P. 609.

32. Dash, U.C. Bhol, N.K. Swain, S.K. Samal, R.R. Nayak, P.K Oxidative Stress and Inflammation in the Pathogenesis of Neurological Disorders: Mechanisms and Implications. *Acta Pharm. Sin. B* 2025. Vol. 15. P. 15–34.

33. Burtenshaw, D.; Kitching, M.; Redmond, E.M.; Megson, I.L.; Cahill, P.A. Reactive Oxygen Species (ROS), Intimal Thickening, and Subclinical Atherosclerotic Disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. 6. P. 89.

34. Yan, R. Zhang, X. Xu, W. Li, J. Sun, Y. Cui, S. ROS-Induced Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Aging Dis.* 2024. Vol. 16. P. 250–268.

35. Nowak, W.N. Deng, J. Ruan, X.Z. Xu, Q. Reactive Oxygen Species Generation and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2017. Vol. 37. P. 41–52.

36. Korashy, H.M. El-Kadi, A.O.S. The Role of Redox-Sensitive Transcription Factors NF-KappaB and AP-1 in the Modulation of the Cyp1a1 Gene by Mercury, Lead, and Copper. *Free Radic. Biol. Med.* 2008. Vol. 44. P. 795–806.

37. Gambini, J. Ortega, Á.L. Guryanova, S.V. Maksimova, T.V. Azova, M.M. Transcription Factors and Methods for the Pharmacological Correction of Their Activity. *Int. J. Mol. Sci.* 2025. Vol. 26. P. 63-94.

38. Zhang, M. Li, J. Hu, W. The Complex Interplay between Ferroptosis and Atherosclerosis. *Biomed. Pharmacother.* 2024, Vol. 178. P. 20-40.

39. Karakasis, P. Sagris, M. Patoulias, D. Koufakis, T. Theofilis, P. Klisic, A. Fragakis, N. El Tanani, M. Rizzo, M. Mitigating Increased Cardiovascular Risk in Patients with Obstructive Sleep Apnea Using GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors: Hype or Hope? *Biomedicines* 2024. Vol. 12. P. 25-33.

40. Queiroz, M.I.C. Lazaro, C.M. Dos Santos, L.M.B. Rentz, T. Virgilio-da-Silva, J.V. et al. In Vivo Chronic Exposure to Inorganic Mercury Worsens Hypercholesterolemia, Oxidative Stress and Atherosclerosis in the LDL Receptor Knockout Mice. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024. Vol. 275. P. 11-54.

41. Chen, H. Wu, B. Guan, K. Chen, L. Identification of Lipid Metabolism Related Immune Markers in Atherosclerosis through Machine Learning and Experimental Analysis. *Front. Immunol.* 2025. Vol. 16. P. 15-49.

42. Qiao, Y.-N. Zou, Y.-L. Guo, S.-D. Low-Density Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13. P. 83-91.

43. Sajja, A.; Li, H.-F.; Spinelli, K.J.; Blumenthal, R.S.; Virani, S.S.; Martin, S.S.; Gluckman, T.J. Discordance Between Standard Equations for Determination of LDL Cholesterol in Patients with Atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022. Vol. 79. P. 530–541.

44. Cao, Y. Song, N. Wang, Y. Leng, X. Wang, Q. Ma, Y. The Potential Association of TFR1/SLC11A2/GPX4 with Ferroptosis in Mediating Lipid Metabolism Disorders in Atherosclerosis. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2025. Vol. 28. P. 467–477.

45. Marchini, T. Hansen, S. Wolf, D. ApoB-Specific $CD4^{(+)}$ T Cells in Mouse and Human Atherosclerosis. *Cells* 2021. Vol. 10. P. 44-50.

46. Hartley, A. Greene, M. Caga-Anan, M. Owen, S. Mullin. Molecular Imaging of Experimental Atherosclerosis Using Anti-Malondialdehyde-Modified Low-Density Lipoprotein Humanised Antibody Fragment Targeted Nanoparticles. *Eur. Heart J.* 2022. Vol. 43. P. 2-15.

47. Chen, H. Wu, B. Guan, K. Chen, L. Identification of Lipid Metabolism Related Immune Markers in Atherosclerosis through Machine Learning and Experimental Analysis. *Front. Immunol.* 2025. Vol. 16. P. 15-49.

48. Qiao, Y.-N. Zou, Y.-L. Guo, S.-D. Low-Density Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Front. Physiol.* 2022. Vol. 13. P. 19-31.

49. Liu, H.; Zhang, Y.; Zhao, Y.; Li, Y.; Zhang, X.; Bao, L.; Yan, R. et al. Research Progress and Clinical Translation Potential of Coronary Atherosclerosis Diagnostic Markers from a Genomic Perspective. *Genes* 2025. Vol. 16. P. 98.

50. Zhao, Z.-H. Wang, Y.-R. Li, R. Xiao, L. Xie, Y. Xie, N.-C. Liu, H.-B. Single Nucleotide Polymorphisms Rs102313, Rs118231 and Rs201832 of CTEP TaqIB Gene Correlated with Lipid Metabolism Abnormalities and Cerebral Infarction in Patients with Atherosclerosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021. Vol. 25. P. 72–78.

51. Pepin, M.E. Gupta, R.M. The Role of Endothelial Cells in Atherosclerosis: Insights from Genetic Association Studies. *Am. J. Pathol.* 2024. Vol. 194. P. 499–509.

52. Zhang, Y. Zhang, X.-Y. Shi, S.-R. Ma, C.-N. Lin, Y.-P. Song, W.-G. Guo, S.-D. Natural Products in Atherosclerosis Therapy by Targeting PPARs: A Review Focusing on Lipid Metabolism and Inflammation. *Front. Cardiovasc. Med.* 2024. Vol. 11. P. 13-55.

53. Martos-Rodríguez, C.J. Albarrán-Juárez, J. Morales-Cano, D. Caballero, A. MacGrogan, D. Fibrous Caps in Atherosclerosis Form by Notch-Dependent Mechanisms Common to Arterial Media Development. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021. Vol. 41. P. 427–439.

54. Myszko, M. Bychowski, J. Skrzydlewska, E. Łuczaj, W. The Dual Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease: Pathological Mechanisms and Diagnostic Potential. *Antioxidants* 2025. Vol. 14. P. 275.

55. Massaro, M. Scoditti, E. Calabriso, N. Carluccio Nutrients and Gene Expression in Cardiovascular Disease. *Princ. Nutr. Nutr. Fundam. Individ. Nutr.* 2020. Vol. 20. P. 469–481.

56. Bolea, G. Philouze, C. Dubois, M. Risdon, S. Humberclaude, A. et al. Digestive N-6 Lipid Oxidation, a Key Trigger of Vascular Dysfunction and Atherosclerosis in the Western Diet: Protective Effects of Apple Polyphenols. *Mol. Nutr. Food Res.* 2021. Vol. 65. P. 20-48.

57. Швець В.М. Ферментативні системи внутрішньоклітинного катаболізму ендогенних альдегідів у серці при оксидативному стресі. *Вісник Запорізького національного університету. Біолгічні науки.* Запоріжжя, 2014. №2. С. 202-217.

58. Sidor, A. Drożdżyńska, A. Gramza-Michalowska, A. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) and its products as potential health-promoting factors–an overview. *Trends Food Sci. Technol.* 2019. Vol. 89. P. 45–60.

59. Jurendić, T. Ščetar, M. *Aronia melanocarpa* products and by-products for health and nutrition: A review. *Antioxidants* 2021. Vol. *10*. P. 10-52.

60. Jurikova, T. Mlcek, J. Skrovankova, S. Sumczynski Fruits of black chokeberry *Aronia melanocarpa* in the prevention of chronic diseases. *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 94-101.

61. Sidor, A. Gramza-Michalowska, A. Black chokeberry *Aronia melanocarpa* L.—A qualitative composition, phenolic profile and antioxidant potential. *Molecules*. 2019. Vol. 24. P. 37-47.

62. Sikora, J. Broncel, M. Markowicz, M. Chalubiński, M. Wojdan, K. Mikiciuk-Olasik, E. Short-term supplementation with *Aronia melanocarpa* extract improves platelet aggregation, clotting, and fibrinolysis in patients with metabolic syndrome. *Eur. J. Nutr.* 2012. Vol 51. P. 549–556.

63. Najjar, R.S.; Turner, C.G.; Wong, B.J.; Feresin, R.G. Berry-derived polyphenols in cardiovascular pathologies: Mechanisms of disease and the role of diet and sex. *Nutrients* 2021. Vol. 13. P. 38-57.

64. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. European Treaty Series. Strasbourg: Council of Europe, 1986. 123 p.

65. Stalnaya ID, Garishvili TG. Method for the determination of malondialdehyde with tiobarbituric acid *Modern Methods in Biochemistry*. 1977. Vol. 1. P. 66-68.

66. Kostyuk, V.A. A Simple and Sensitive Method for Determining Superoxide Dismutase Activity Based on the Oxidation Reaction of Quercetin. *Questions Med. Chem.* 1990. Vol. *36*. P. 88–91.

67. National Cholesterol Educarion Program Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). NIH Publication. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2001.

68. Assmann G, Jabs HU, Kohnert U, Nolte W and Schriewer H. LDL-cholesterol determination in blood serum following precipitation of LDL with polyvinylsulfate. *Clin Chim Acta* 1984. Vol. 140. P. 77-83.

69. Kamyshnikov VS. Handbook on Clinical-Biochemical Laboratory Diagnostics *MEDpress-inform*, 2009. P. 495.

70. Burstein M, Scholnick HR and Morfin R. Rapid method for the isolation of lipoproteins from human serum by precipitation with polyanions. *Scand J Clin Lab Invest* 1980. Vol. 40. P. 583-595.

71. Wang, S. He, H. Mao, Y. Zhang, Y. Gu, N. Advances in Atherosclerosis Theranostics Harnessing Iron Oxide-Based Nanoparticles. *Adv. Sci.* 2024. Vol. *11*. P. 23-29.

72. Joshi, A. Richard, T.H. Gohil, V.M. Mitochondrial phospholipid metabolism in health and disease. *J. Cell Sci.* 2023. Vol. *136*. P. 26-57.

73. Hartley, A. Haskard, D. Khamis, R. Oxidized LDL and antioxidized LDL antibodies in atherosclerosis—Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc. Med.* 2019. Vol. *29. P.* 22–26.

74. Schurr P. Triton induced hyperlipidemia in rats as an animal model for screening hypolipidemic drugs. *Lipids*. 1972. Vol. 7. P. 69-74.

75. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T. D., Mazur M., and Telser J., Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2007 Vol. 39, No. 1, P. 44–84.

76. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони 14.07.2020 № 1596. URL: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text

77. ДЕРЖАВНІ БУДІВЕЛЬНІ НОРМИ УКРАЇНИ. ПРИРОДНЕ І ШТУЧНЕ ОСВІТЛЕННЯ. ДБН В.2.5-28:2018 Вид. офіц. Київ. Мінрегіон України, 2018. 132 с.

78. Фото Aronia melanocarpa у вільному доступі. URL: https://depositphotos.com/ua/photos/aronia-melanocarpa.html? qview=30474525

79. Tyler F., Gunnar M., Jizhou L., Jessica R. Grebenc, Ryan S., Yu G. Gao, A. Douglas K. Potential Benefits of Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa*) Fruits and Their Constituents in Improving Human Health *Molecules* 2022. Vol. *27, No.* 22, P. 78-93.