

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Факультет радіофізики, біомедичної електроніки та комп'ютерних систем

Кафедра молекулярної і медичної біофізики

До захисту допущено

Кафедрою молекулярної і медичної біофізики протокол № _____

Завідувач кафедри _____
(підпис) (ім'я, прізвище)

" ____ " _____ 2025 р.

Кваліфікаційна робота
Здобувача магістерського рівня вищої освіти

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ АКТИВНИХ КОМПОНЕНТІВ ХМЕЛЮ
ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ТА ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ЗА
УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА ТЛІ ДЕФІЦИТУ ЕСТРОГЕНІВ

Спеціальність (спеціалізація) _____
(код та найменування спеціальності; спеціалізації спеціальності - за наявності)

Освітня програма _____
(назва освітньої програми)

Виконавець _____ **ГУБСЬКИЙ В. Ю.** _____
(підпис) (ім'я, прізвище)

Науковий керівник _____ **БОРІКОВ Ю.О.** _____
(підпис) (ім'я, прізвище)

РЕФЕРАТ

Перспективи застосування активних компонентів хмелю для корекції порушень вуглеводного та ліпідного обміну за умов метаболічного синдрому на тлі дефіциту естрогенів. Дипломна робота. Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2025. 39 с., 8 рис., 3 табл. 50 джерел.

ФІТОЕСТРОГЕНИ ХМЕЛЮ, МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ГІПОЕСТРОГЕНІЯ, ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ, ЛІПІДНИЙ ОБМІН

Об'єкт дослідження: метаболічні порушення (зміни вуглеводного та ліпідного обміну), що виникають за умов метаболічного синдрому на тлі дефіциту естрогенів.

Предмет дослідження: вплив активних компонентів екстракту хмелю, зокрема 8-пренілнарингеніну та ксантохумолу, на показники глюкозного гомеостазу, ліпідного профілю та розвиток ожиріння у щурів з експериментально відтвореним метаболічним синдромом і гіпоестрогенією.

Мета роботи: визначити фармакологічний потенціал активних компонентів хмелю для корекції порушень вуглеводного й ліпідного обміну за умов метаболічного синдрому, що розвивається на фоні дефіциту естрогенів, а також оцінити їх можливу кардіометаболічну захисну дію.

Методи дослідження: біофізичні, морфометричні, біохімічні та статистичні.

Результати дослідження: у оварієктомованих щурів висококалорійна дієта викликала інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози, підвищення тригліцеридів і вісцеральне ожиріння. Екстракт хмелю в дозі 200 мкг/кг покращував глюкозний гомеостаз, знижував приріст маси тіла та рівень тригліцеридів. Це підтверджує його потенціал як рослинного засобу для корекції метаболічних порушень при дефіциті естрогенів.

ABSTRACT

Prospects for the use of active hop components for the correction of carbohydrate and lipid metabolism disorders under conditions of metabolic syndrome on the background of estrogen deficiency. Master's Thesis. V. N. Karazin Kharkiv National University, 2025. 40 pages, 8 figures, 56 references.

HOP PHYTOESTROGENS, METABOLIC SYNDROME, ESTROGEN DEFICIENCY, INSULIN RESISTANCE, LIPID METABOLISM

Object of the study: metabolic disturbances (changes in carbohydrate and lipid metabolism) that develop under conditions of metabolic syndrome associated with estrogen deficiency.

Subject of the study: the influence of active components of hop extract, including 8-prenylnaringenin and xanthohumol, on glucose homeostasis, lipid profile, and the development of obesity in rats with experimentally induced metabolic syndrome and estrogen deficiency.

Aim of the study: to determine the pharmacological potential of active hop components for correcting carbohydrate and lipid metabolism disorders under metabolic syndrome developing on the background of estrogen deficiency, as well as to evaluate their possible cardiometabolic protective effects.

Methods: biophysical, morphometric, biochemical, and statistical methods.

Results: In ovariectomized rats, a high-calorie diet caused insulin resistance, impaired glucose tolerance, elevated triglycerides, and visceral obesity. Hop extract at a dose of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ improved glucose homeostasis, reduced body weight gain, and decreased triglyceride levels. These findings confirm its potential as a plant-derived agent for correcting metabolic disorders associated with estrogen deficiency.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1.1 Біологічна активність поліфенольних сполук суплідь хмелю та перспектива створення ЛЗ на їх основі.....	7
1 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	25
ВИСНОВОК.....	36
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	37

ВСТУП

Метаболічний синдром (МС) є одним із найпоширеніших метаболічних порушень у світі та включає інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіперглікемію та дисліпідемію. У жінок у постменопаузальний період ризик розвитку МС значно зростає, що пов'язано з різким зниженням рівня естрогенів. Дефіцит естрогенів сприяє накопиченню вісцерального жиру, активації синтезу тригліцеридів, порушенню вуглеводного гомеостазу та зміні ліпідного профілю в бік проатерогенних зрушень. У експериментальних моделях показано, що оварієктомія викликає збільшення маси тіла, гіперфагію та зниження експресії генів, відповідальних за метаболічний контроль жирової тканини, що підтверджує ключову роль естрогенів у регуляції енергетичного балансу.

Гормонозамісна терапія здатна частково або повністю нівелювати ці порушення, однак її застосування обмежене через ризики небажаних побічних ефектів, що обумовлює потребу в пошуку безпечніших альтернатив. Одним із перспективних напрямів є використання природних фітоестрогенів, зокрема біологічно активних компонентів хмелю (*Humulus lupulus L.*). Шишки хмелю традиційно застосовуються як лікарська сировина та містять поліфенольні сполуки, серед яких особливу увагу привертають ксантохумол і 8-пренілнарингенін — найпотужніший відомий рослинний фітоестроген.

Результати експериментальних досліджень свідчать, що ксантохумол здатний гальмувати диференціацію адипоцитів, зменшувати накопичення нейтральних ліпідів, посилювати апоптоз жирових клітин, а також збільшувати окисну ємність мітохондрій, що запобігає розвитку ожиріння на тлі висококалорійної дієти. При цьому 8-пренілнарингенін чинить виражену естрогеноподібну дію, що робить його потенційно корисним для корекції метаболічних порушень, зумовлених гіпоестрогенією.

Незважаючи на накопичення наукових даних, питання комплексного впливу активних компонентів хмелю на вуглеводний та ліпідний обмін при МС, що розвивається на тлі дефіциту естрогенів, залишається недостатньо вивченим. З

огляду на актуальність проблеми, пошук ефективних фітоестрогенвмісних засобів є важливим напрямом сучасної експериментальної біомедицини.

У зв'язку з цим дослідження перспектив застосування активних компонентів хмелю у корекції метаболічних порушень при гіпоестрогенії є науково обґрунтованим, актуальним і перспективним для подальшої розробки нових підходів до профілактики й лікування кардіометаболічних розладів у жінок постменопаузального віку.

Метою дослідження було визначити вплив активних компонентів хмелю на порушення вуглеводного та ліпідного обміну за умов метаболічного синдрому, що розвивається на тлі дефіциту естрогенів, та оцінити їхній коригуючий потенціал. Для досягнення цієї мети було відтворено модель гіпоестрогенії шляхом оваріектомії та модель метаболічного синдрому за допомогою висококалорійної дієти, після чого тваринам вводили екстракт хмелю у різних дозах та препарат порівняння. Проведено оцінку глюкозного гомеостазу (глюкозо- та інсулін-толерантні тести), показників ліпідного обміну, маси тіла та вісцерального жиру, а також морфометричних змін, підтверджуючих наявність гіпоестрогенії. Отримані дані були піддані статистичній обробці, що дозволило встановити коригувальний ефект хмелю та визначити його ефективність у порівнянні з естрогенвмісною терапією.

В роботі використовували біофізичні, морфометричні, біохімічні та статистичні методи дослідження.

1.1 Біологічна активність поліфенольних сполук суплідь хмелю та перспектива створення ЛЗ на їх основі

Жіночі суцвіття хмелю (*Humulus lupulus* L.), відомі як шишки, протягом тривалого історичного періоду слугували природним консервантом і джерелом аромату у пивоварінні. Проте їх застосування не обмежується лише харчовою промисловістю. Давно існують припущення, що хміль та препарати на його основі мають виражені естрогеноподібні властивості. Зокрема, хмільні ванни традиційно використовували при різних гінекологічних станах, а хмельові екстракти продемонстрували здатність зменшувати частоту та інтенсивність припливів у жінок у період менопаузи.

Спочатку специфічну естрогенну дію хмелю пов'язували переважно з пренілованим халконом ксантохумолом, хоча переконливих експериментальних доказів його прямої естрогенної активності до цього часу не отримано.

Перші дослідження, присвячені вивченню гормоноподібних властивостей хмелю, дали неоднозначні результати: одні роботи демонстрували суттєву естрогенну активність, тоді як інші зовсім не підтверджували подібного ефекту. Подібні суперечності ймовірно спричинені значною варіабельністю хімічного складу різних екстрактів, а також відмінностями у використаних методах кількісного аналізу [1].

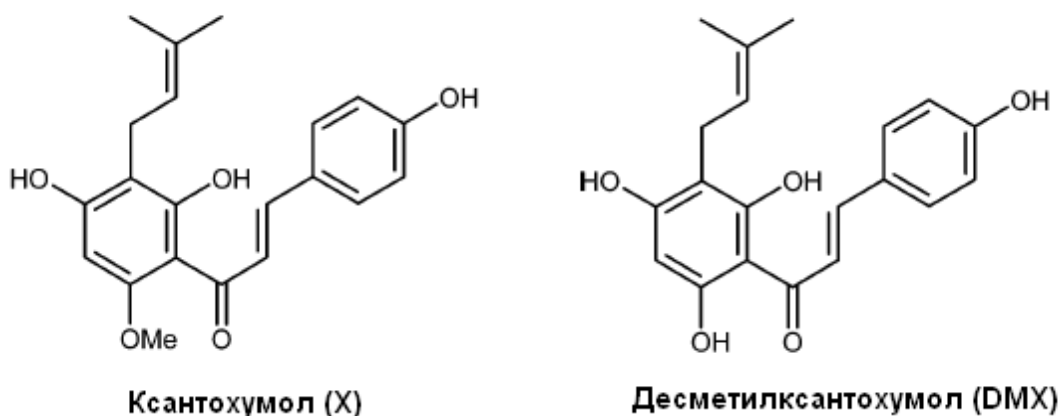
Подальші *in vitro* дослідження, проведені з використанням клітинної лінії ендометрію людини Ishikawa Var-I та дріжджових клітин *Saccharomyces cerevisiae*, що експресують естрогенчутливі системи, показали, що естрогенна активність хмельових екстрактів переважно пов'язана з полярною фракцією, збагаченою поліфенольними сполуками.

Фракційний аналіз полярних екстрактів хмелю, проведений методом ВЕРХ, продемонстрував, що понад 95% загальної естрогенної активності припадає на

відносно неполярну поліфенольну фракцію. У її складі основними компонентами є два преніловані халкони — десметилксантохумол (DMX) та ксантохумол (X), а також три преніловані флаванони: ізоксантохумол (IX), 6-пренілнарингенін (6-PN) і 8-пренілнарингенін (8-PN) (рис. 1). Після ізоляції окремих сполук було встановлено, що саме 8-PN забезпечує основну частину естрогенної дії цієї фракції. При цьому його ефект повністю зникав у клітинах лінії Ishikawa під впливом антиестрогену ICI 182,780.

Інші компоненти проявляли значно слабшу активність: 6-PN мав менше ніж 1% ефективності порівняно з 8-PN, IX демонстрував дуже низьку активність у тесті на клітинах Ishikawa та був неактивним у дріжджовому аналізі. Особливо показово, що ксантохумол, який раніше вважали основним «естрогенним компонентом» хмелю, не проявив гормоноподібної дії ані в клітинній, ані в дріжджовій системі [4].

Рисунок 1. Структура основних пренілованих поліфенолів хмелю



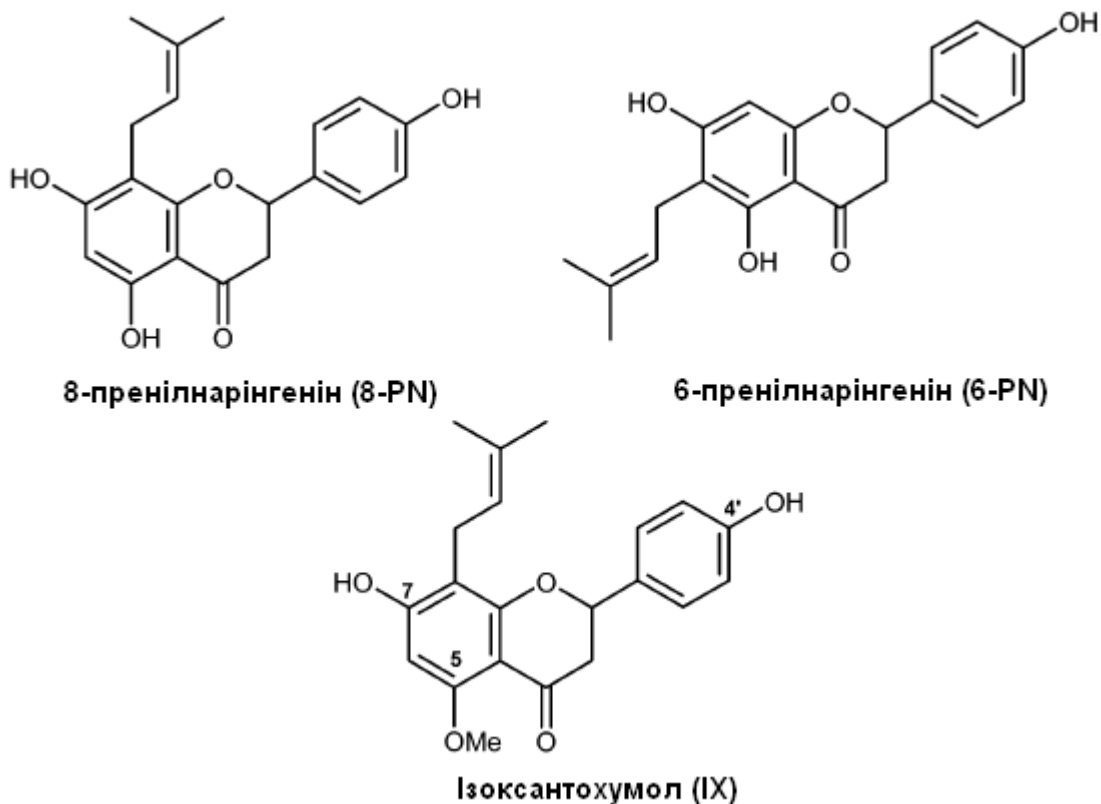
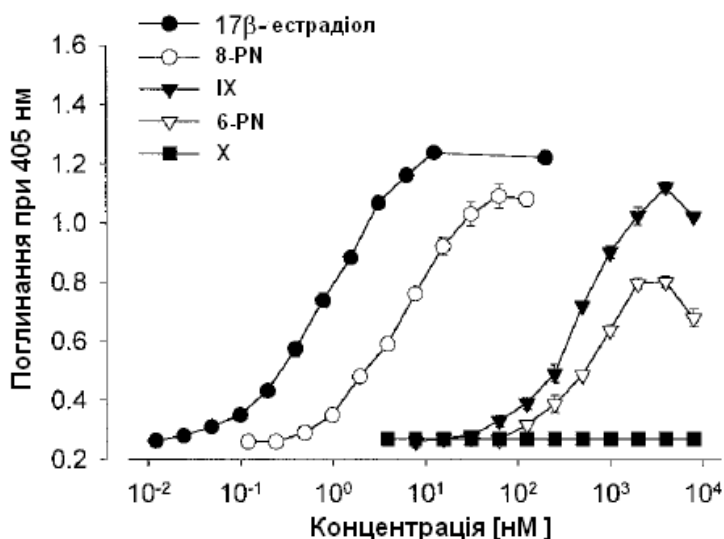


Рисунок 2. Естрогенна активність 17β -естрадіолу та пренілованих поліфенолів хмелю, оцінена по стимулюванню активності лужної фосфатази в клітинах Ishikawa Var-I. *Всі точки є середніми (\pm sem) що найменше для 4 визначень.*



Сьогодні зростає інтерес до оцінки фітоестрогенів (ФЕ) з позиції балансу потенційної користі та можливих ризиків. З огляду на високу естрогеноподібну активність 8-PN та його можливий вплив на організм людини, актуальними є

дослідження його поведінки як *in vitro*, так і *in vivo*, а також вивчення здатності цієї сполуки зв'язувати обидві ізоформи естрогенових рецепторів — ER α та ER β . Окрім цього, через наявність у молекулі 8-PN хірального центру в положенні C(2) та можливість існування двох енантіомерних форм — (R)- та (S)- — постає необхідність дослідити їхню окрему естрогенну активність [13, 55].

Порівняння естрогенної активності природного та напівсинтетичного 8-PN у клітинах Ishikawa Var-I та в дріжджовому тесті показало, що обидві форми сполуки демонструють практично однаковий біологічний ефект (рис. 3). Значення EC₅₀ для естрадіолу, напівсинтетичного і природного 8-PN становили відповідно 0,82±0,01; 4,42±0,01 та 4,41±0,02 нмоль/л у тесті на клітинах Ishikawa, і 0,33±0,01; 43,7±1,4 та 40,0±1,3 нмоль/л у дріжджовому аналізі. Дія 8-PN у клітинах Ishikawa повністю пригнічувалася при додаванні 10 мкмоль/л антиестрогену ICI 182,780.

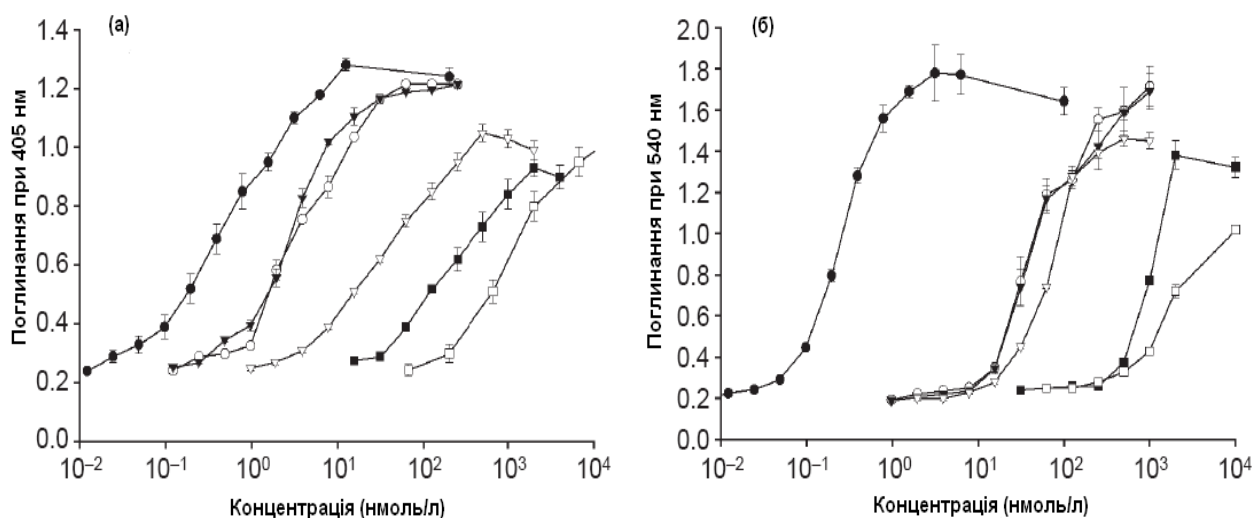
Крім того, 8-PN проявив значно вищу естрогенну активність *in vitro* порівняно з іншими відомими фітоестрогенами. Для естрадіолу, 8-PN, 6-PN, куместролу, геністеїну та даїдзеїну значення EC₅₀ становили відповідно 0,8; 4; 500; 30; 200 і 1500 нмоль/л у тесті Ishikawa, та 0,3; 40; >4000; 70; 1200 і 2200 нмоль/л у дріжджовій системі [8, 14].

Хіральне розділення 8-PN методом ВЕРХ дало можливість визначити співвідношення його енантіомерів та зіставити їхній склад у природному і напівсинтетичному зразках. Обидва препарати містили енантіомери у близьких кількостях, що свідчить про відсутність істотних відмінностей у хіральній чистоті незалежно від походження речовини (рис. 3).

Подальший аналіз енантіомерів за допомогою кругового дихроїзму показав, що спектр піку «А» практично збігається зі спектральними характеристиками (S)-нарингінгеніну, що вказує на подібність їхньої просторової конфігурації та оптичних властивостей. Натомість спектр піку «В» є дзеркальним відображенням

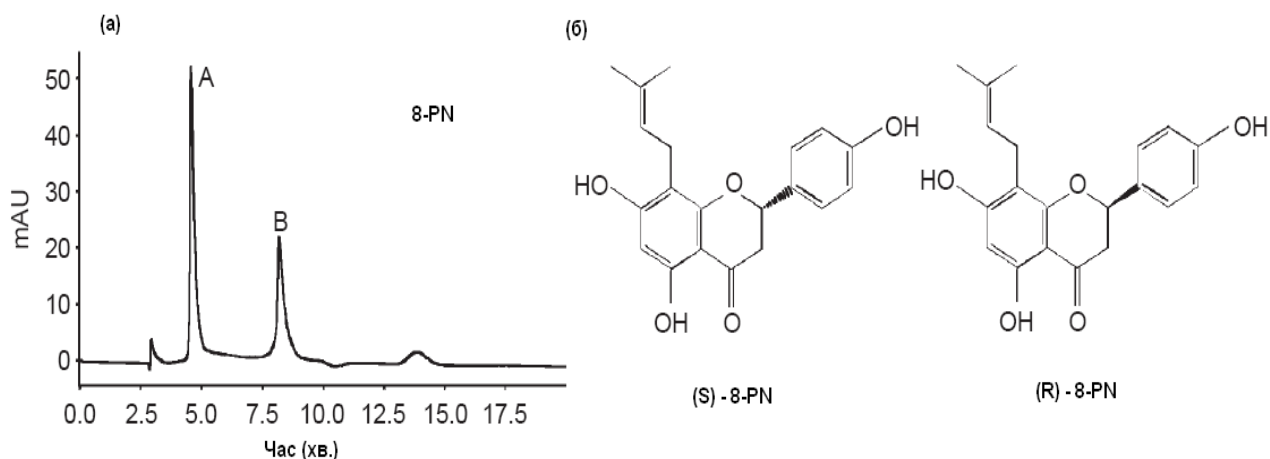
спектра «А», що підтверджує існування двох енантімерних форм, характерних для 8-PN.

Рисунок 3. Відносна естрогенна активність естрадіолу (●), 8-PN (напівсинтетичного ○), 8-PN (природного ▼), куместролу (▽), геністеїну (■), даїдзеїну (□) в клітинах Ishikawa Var-I (а) та (б) дріжджовому тесті орієнтовно ER людини.



Вивчення біологічної активності цих енантімерів показало, що вони проявляють подібний рівень естрогенної дії. Це підтверджено результатами як дріжджових тестів, заснованих на рекомбінантних клітинах, так і дослідженнями на клітинах Ishikawa Var-I (рис. 11в). Обидві енантімерні форми 8-PN здатні конкурувати з естрадіолом за зв'язування з естрогеновими рецепторами ER α та ER β . Їхня відносна спорідненість до рецепторів оцінюється на рівні приблизно 0,01, якщо активність естрадіолу прийнята за 1. Це свідчить, що 8-PN, хоча й поступається ендogenous гормону, все ж має помірну, але значущу естрогеноподібну активність, властиву обом енантімерам (рис. 4а, б) [15, 46].

Рисунок 4. (а) Розділення енантімерів (*S*)-8-PN (пік А) та (*R*)-8-PN (пік В).
(б) Абсолютна структура енантімерів



Дослідження зв'язування 8-PN з естрогеновими рецепторами *in vitro* з використанням рекомбінантних людських ER α та ER β , отриманих із цитозольних екстрактів клітин SF9, показало, що ця сполука має приблизно удвічі вищу спорідненість до ER α , ніж до ER β .

Подальший аналіз із застосуванням клітинної системи трансактивації у ссавців, де використовували клітини U2-остеокарциноми, тимчасово трансфіковані ER α або ER β разом із люциферазним геном-репортером, підтвердив, що 8-PN є найпотужнішим відомим на сьогодні рослинним агоністом ER α . Його здатність активувати ER α виявилася у 10 разів більшою, ніж у куместрола, у 100 разів вищою, ніж у геністеїну, та лише приблизно у 70 разів слабшою порівняно з 17 β -естрадіолом.

Результати трансактиваційного тестування також продемонстрували, що 8-PN активує ER α у 3,6 раза ефективніше, ніж ER β . Такий розподіл активності суттєво відрізняється від ефектів інших фітоестрогенів, зокрема куместрола та геністеїну, які значно переважніше стимулюють ER β .

У сукупності ці дані свідчать, що, проявляючи властивості, близькі до дії ендогенних естрогенів, 8-PN може функціонувати як природний селективний

модулятор естрогенових рецепторів. Це робить його перспективною молекулою для застосування при різних станах, пов'язаних із дефіцитом естрогенів [33].

Дослідження зв'язування 8-PN з естрогеновими рецепторами *in vitro* з використанням рекомбінантних людських ER α та ER β , отриманих із цитозольних екстрактів клітин SF9, показало, що ця сполука має приблизно удвічі вищу спорідненість до ER α , ніж до ER β .

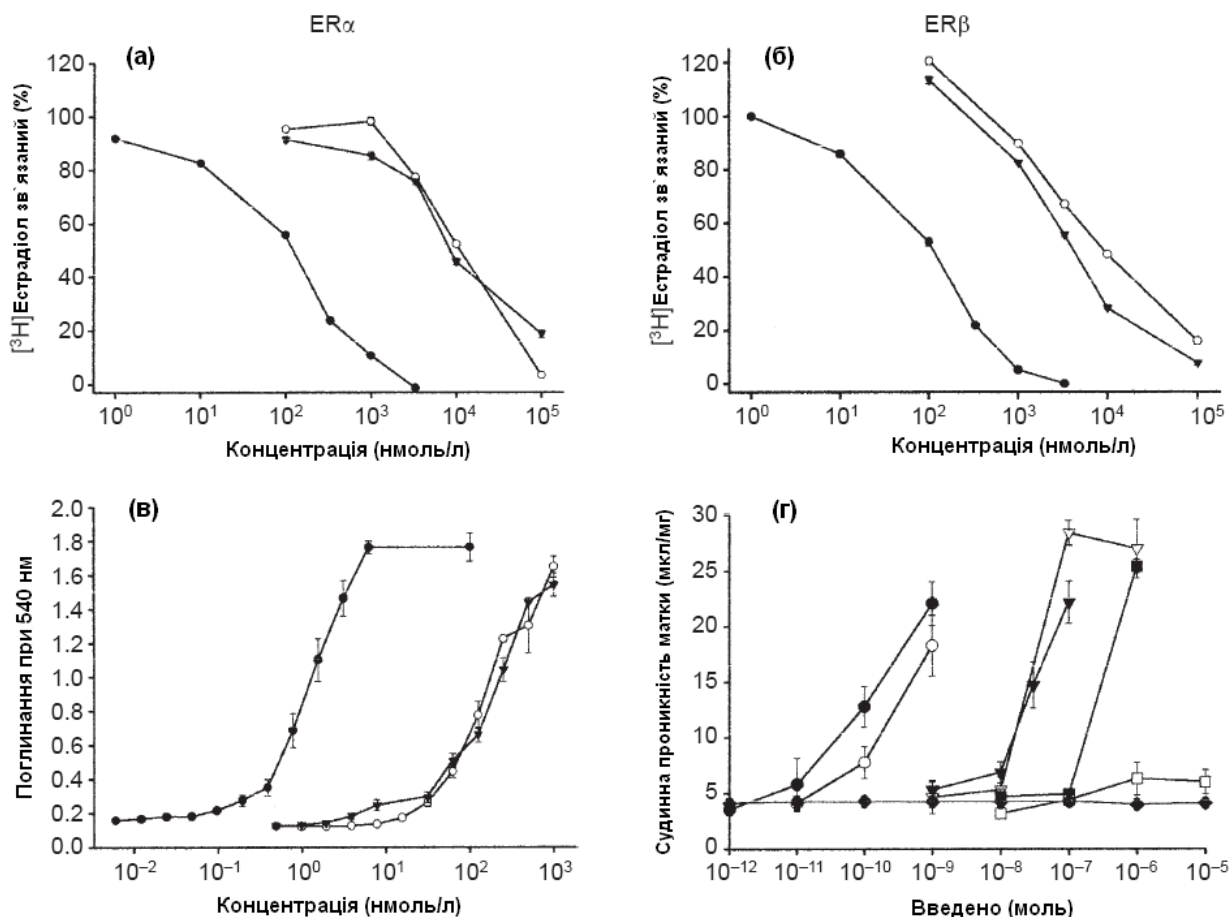
Подальший аналіз із застосуванням клітинної системи трансактивації у ссавців, де використовували клітини U2-остеокарциноми, тимчасово трансфіковані ER α або ER β разом із люциферазним геном-репортером, підтвердив, що 8-PN є найпотужнішим відомим на сьогодні рослинним агоністом ER α . Його здатність активувати ER α виявилася у 10 разів більшою, ніж у куместрола, у 100 разів вищою, ніж у геністеїну, та лише приблизно у 70 разів слабшою порівняно з 17 β -естрадіолом.

Результати трансактиваційного тестування також продемонстрували, що 8-PN активує ER α у 3,6 раза ефективніше, ніж ER β . Такий розподіл активності суттєво відрізняється від ефектів інших фітоестрогенів, зокрема куместрола та геністеїну, які значно переважніше стимулюють ER β .

У сукупності ці дані свідчать, що, проявляючи властивості, близькі до дії ендогенних естрогенів, 8-PN може функціонувати як природний селективний модулятор естрогенових рецепторів. Це робить його перспективною молекулою для застосування при різних станах, пов'язаних із дефіцитом естрогенів [33].

Рисунок 5. Конкурентне заміщення [2,4,6,7-³H]естрадіолу з ізольованим (а) ER α та (б) ER β естрадіолом (●), (R)-8-PN (○), (S)-8-PN (▼). (в) Відносна естрогенна активність естрадіолу, (R)-8-PN та (S)-8-PN в дріжджовому тесті орієнтовно трансфікованого ER людини (n=4; середнє \pm sem). (г) Естрогенна активність естрадіолу (●), естріолу (○), 8-PN (▼), куместролу (▽), геністеїну (■), даїдзеїну (□) та контролю (◆) на судинну проникність матки у

оваріоектомованих мишей за 4 год. після підшкірного введення (n= 6-10 на прийом).



Дані *in vivo* щодо порівняння естрогенної активності поліфенолів, отримані на моделі швидкої судинної відповіді матки на естрогенну стимуляцію, показали, що 8-PN та куместрол проявляють істотно нижчу активність порівняно з естрадіолом — менш ніж 1% його ефективності щодо індукції швидкого підвищення судинної проникності (рис. 11д). Криві «доза–відповідь» для 8-PN та куместролу були подібними, причому помітний ефект для 8-PN фіксувався лише при введенні 100 нмоль речовини. Для отримання зіставної реакції геністеїну було потрібно щонайменше у десять разів більше, тоді як даїдзеїн у використаних дозах взагалі не спричинив очікуваної відповіді [35].

В іншому *in vivo* дослідженні оцінювали вплив 8-PN на вагінальний та матковий мітоз, а також на утеротрофічну реакцію. Додавання 8-PN або естрадіолу до питної води мишей призводило до значного збільшення мітотичної активності у слизовій піхви через 72 години порівняно з контролем ($P < 0.05$, $P < 0.005$) при концентраціях 100 мкг/мл 8-PN та 100 нг/мл естрадіолу відповідно [25].

Сукупність отриманих експериментальних даних демонструє, що 8-PN є найпотужнішим фітоестрогеном із відомих на сьогодні, причому його дія реалізується переважно через рецептор-опосередковані механізми. Він має спорідненість до обох ізоформ естрогенових рецепторів, проте на відміну від більшості інших фітоестрогенів, проявляє вищу селективність саме до ER α . Хоча за абсолютною активністю 8-PN поступається 17 β -естрадіолу в 5–100 разів залежно від умов експерименту, він характеризується подібним загальним біологічним профілем.

Додатково, результати низки *in vitro* та *in vivo* робіт свідчать, що поряд з вираженою естрогенною активністю 8-PN здатний проявляти антиандрогенний ефект, пригнічувати ангіогенез і метастазування, а також запобігати втраті кісткової маси. Такий комплекс властивостей робить поліфеноли хмелю потенційною основою для створення «рослинної» альтернативи гормонозамісної терапії. У зв'язку з цим зростає необхідність подальшої оцінки співвідношення користі та можливих ризиків при їх впливі на організм людини [21].

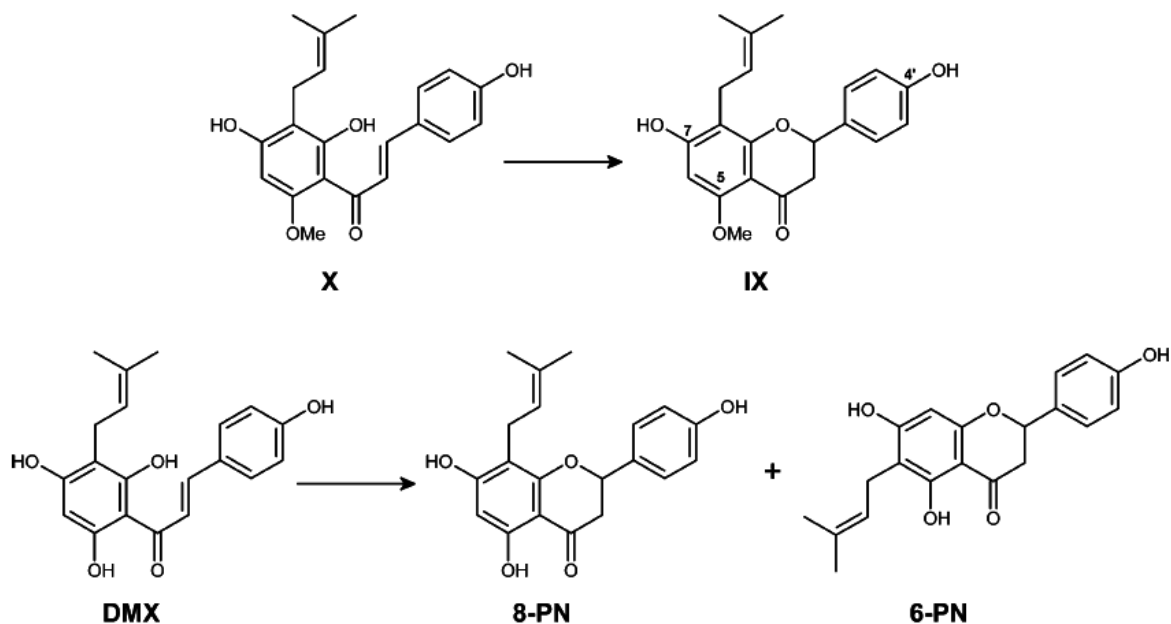
Через практичну зацікавленість у пренілованих флавоноїдах хмелю, зокрема в 8-PN, увага дослідників була зосереджена на основному харчовому джерелі цих сполук — пиві. У залежності від технології пивоваріння та сорту хмелю вміст пренілфлавоноїдів у готовому продукті може досягати 4 мг/л. Найбільш поширеним пренілованим флавоноїдом у рослинній сировині є ксантохумол (X), концентрація якого може становити до 1% маси. Однак під час кип'ятіння суслу

він піддається термічній ізомеризації, внаслідок чого значна частина X перетворюється на ізоксантохумол (IX) (рис. 12).

Таким чином, основним пренілфлавоноїдом готового пива є IX, концентрація якого варіює від 500 мкг/л у лагерах/пілснерах до 4 мг/л у міцних елях. Інший халкон, DMX, також під час термічної обробки частково переходить у 8-PN та 6-PN (рис. 6), причому співвідношення цих продуктів є змінним. Максимальна вміст 8-PN у пиві може досягати 100 мкг/л. Однак загальна естрогенність пива у 500–1000 разів нижча за небезпечні рівні, встановлені для щурів *in vivo* (близько 100 мг/л).

Крім того, більшість сучасних пивоварних виробництв використовує не цільний хміль, а концентровані хмельові екстракти, що суттєво знижує або повністю усуває присутність 8-PN у кінцевому продукті [4].

Рисунок 6. Конвертація пренілованих халконів хмелю внаслідок термічної ізомеризації



Антиканцерогенна активність ксантохумолу була переконливо підтверджена в експерименті *ex vivo* на культурі клітин молочної залози миші. У цій моделі тканину молочної залози вилучали у тварин, після чого експериментально ініціювали формування невеликих неопластичних вогнищ шляхом обробки потужним канцерогеном. Такий підхід дозволяв відтворити ранні етапи пухлинної трансформації та оцінити хемопротективний потенціал досліджуваної сполуки.

Введення дуже низьких концентрацій ксантохумолу, що перебували у наномолярному діапазоні, забезпечувало виражений захисний ефект: розвиток ракових мікроуражень майже повністю припинявся. Це свідчить про високу біологічну активність сполуки навіть за мінімальних доз і підтверджує її значний потенціал як інгібітора ранніх стадій канцерогенезу.

Особливо показовим є порівняння активності ксантохумолу з резвератролом — добре відомим природним антиоксидантом і ключовим поліфенолом червоного вина. За результатами дослідження, резвератрол проявив активність приблизно у **210 разів нижчу**, ніж ксантохумол, що підкреслює високу перспективність останнього для подальшої терапевтичної та фармакологічної розробки [16].

У додаткових дослідженнях продемонстровано, що ксантохумол може пригнічувати активність низки ізоформ цитохрому P450, які беруть участь у метаболічній активації про-канцерогенів до канцерогенних форм. Також встановлено, що ксантохумол індукує активність ферменту хінонредуктази *in vitro*, що свідчить про його здатність до біотрансформації та знешкодження канцерогенних молекул.

Крім цього, ксантохумол ефективно нейтралізує активні форми кисню, запобігаючи утворенню вільних радикалів. За здатністю інактивувати гідроксильні та пероксильні радикали він перевищував активність добре відомого антиоксиданту тролоксу відповідно у 9 та 6 разів. Його ефективність щодо

гальмування окиснення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) також перевершувала активність α -токоферолу.

Не менш значущими є виявлені протизапальні властивості ксантохумолу — зокрема, його здатність інгібувати активність циклооксигеназ ЦОГ-1 та ЦОГ-2, що відіграють ключову роль у синтезі прозапальних медіаторів.

Враховуючи виражену естрогеноподібну активність 8-PN та подібність його біологічного профілю до ендогенного естрадіолу, існує ймовірність, що ця сполука може сприяти розвитку гормонозалежних пухлин. Особливе занепокоєння викликає її вища спорідненість до рецептора ER α , який домінує у тканині молочної залози. Це означає, що застосування 8-PN потенційно може стимулювати проліферацію пухлинних клітин цього органа. Водночас описані раніше антиканцерогенні механізми дії ксантохумолу дають підстави припускати, що можливий проліферативний ефект 8-PN може бути компенсований або послаблений антипроліферативною активністю ксантохумолу [47, 36, 29].

Підтвердженням цьому є результати досліджень, у яких оцінювали вплив 8-PN та ксантохумолу на клітини раку молочної залози MFC-7. Згідно з отриманими даними, підвищення концентрації 8-PN дійсно викликає посилення проліферації. Однак було встановлено, що додавання низьких концентрацій ксантохумолу у співвідношенні менше ніж 10:1 (X : 8-PN) не пригнічує, а навпаки — посилює проліферативну відповідь, індуковану 8-PN. Водночас за умов введення ксантохумолу у вищих концентраціях (співвідношення X : 8-PN \geq 10:1) спостерігалось виражене гальмування росту клітин MFC-7.

Таким чином, дослідники дійшли висновку, що потенційно небажана проліферативна дія 8-PN може бути усунена або значною мірою нейтралізована присутністю ксантохумолу, але лише за умови, якщо вміст останнього у продукті щонайменше у десять разів перевищує кількість 8-PN [13].

До того, як було встановлено 8-PN як потужний фітоестроген, існувало лише одне невелике клінічне дослідження, присвячене оцінці естрогенних властивостей хмелю. У цьому плацебо-контрольованому дослідженні брали участь 20 пацієнок із симптомами припливів, зумовлених недостатністю функції яєчників (15 у менопаузі та 5 після оваріоектомії). Вони отримували сухий водний екстракт суплідь хмелю (5:1) у початковій дозі 1,6–2,6 г/добу, яку в деяких випадках знижували до 1,2–1,6 г/добу. П'ять інших пацієнтів отримували плацебо.

Оцінка ефективності ґрунтувалася на розрахунку балів, які враховували як інтенсивність (1–3), так і частоту (1–9) припливів. У пацієнок, які приймали препарат, середній бал зменшився з 22,7 до 8,2 за 30 днів, тоді як у групі плацебо — лише з 20 до 18. Порівняно з контролем, у пацієнок, що отримували хмельовий екстракт, було зафіксовано статистично значуще покращення, причому у 7 із 20 жінок показники знизилися щонайменше на 15 балів.

Попри позитивні результати, автори не могли зробити однозначних висновків щодо дієвості конкретних активних компонентів, оскільки препарат не був стандартизований відповідно до сучасних вимог, а тому його склад і вміст активних речовин залишалися невизначеними [18, 24, 27].

Перше проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження щодо застосування хмельового екстракту для зменшення менопаузальних симптомів було проведено у 2006 році. Досліджуваним препаратом слугував стандартизований за вмістом 8-PN сухий екстракт хмелю в капсулах, отриманий за допомогою водно-етанольного екстрагування попередньо обробленої надкритичним CO₂ сировини. У випробуванні взяли участь 67 жінок із вираженими менопаузальними скаргами (наявність 2–5 припливів на день, що відповідає не менше 2 балам за пунктом «припливи» у модифікованому індексі Куппермана, МІК, протягом кількох тижнів).

Учасниць було розподілено на три групи:

- група, яка отримувала екстракт, еквівалентний 100 мкг 8-PN (n=20),
- група з дозою 250 мкг 8-PN (n=21),
- група плацебо (n=26).

Тривалість лікування становила 12 тижнів. Оцінювання ефективності базувалося на МІК та результатах опитування пацієнток. У всіх групах, включаючи плацебо, спостерігалось значне зниження МІК як після 6-тижневого періоду, так і після 12 тижнів лікування. Доза 100 мкг 8-PN виявилася статистично ефективнішою за плацебо на 6-му тижні ($p=0,023$), але відмінності втрачали значущість до 12-го тижня ($p=0,086$).

Цікаво, що залежність «доза–відповідь» не була простежена: вища доза (250 мкг) демонструвала нижчу активність, ніж доза 100 мкг, як після 6 тижнів, так і після 12. Водночас у обох групах лікування спостерігалася тенденція до більш швидкого зниження МІК, ніж у групі плацебо. Зокрема, оцінка інтенсивності припливів окремо від МІК значно зменшувалася вже після 6 тижнів у двох активних групах ($p<0,01$ порівняно з плацебо).

Результати суб'єктивного опитування також узгоджувалися з даними МІК і свідчили, що найбільший ефект спостерігався при використанні дози 100 мкг 8-PN. Автори дійшли висновку, що стандартизований хмельовий екстракт із заданим вмістом 8-PN може ефективно зменшувати вазомоторні симптоми та інші прояви менопаузальних розладів [30].

Наступним кроком було проведення рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого перехресного пілотного дослідження, у якому оцінювали ефективність добової дози 8-PN 100 мкг. У цьому випробуванні взяли участь 36 жінок у менопаузі. Учасниць випадковим чином розподілили на групу активного лікування (екстракт хмелю) та групу плацебо на період 8 тижнів. Після цього групи мінялися місцями ще на 8 тижнів.

Оцінювання проводили на початку дослідження, після 8 та 16 тижнів за допомогою індексу Куппермана (МІК), шкали MRS та Візуальної аналогової шкали (VAS). Через 8 тижнів у двох груп відзначалося значне покращення показників порівняно з вихідними, причому група плацебо показала дещо більшу середню позитивну динаміку, ніж група активного лікування.

Однак після завершення другого 8-тижневого етапу відмінності стали більш виразними:

- група, що перейшла з плацебо на екстракт хмелю, продемонструвала подальше покращення всіх показників;
- у групі, що перейшла з активного лікування на плацебо, навпаки, спостерігалось погіршення.

Хоча загальна ефективність лікування за результатами лінійної змішаної моделі не показала статистично значущих відмінностей, окремий аналіз продемонстрував значне зниження МІК ($p=0,02$) і VAS ($p=0,03$), а також помітне зниження MRS ($p=0,06$) після 16 тижнів.

Попри схожість зниження симптомів у першому періоді лікування, другий період чітко вказав на перевагу застосування стандартизованого хмельового екстракту над плацебо. Це дозволило авторам запропонувати, що препарати хмелю зі стандартизованим вмістом 8-PN можуть бути перспективним засобом для полегшення вазомоторних симптомів у жінок у менопаузі [27].

Отримані результати досліджень пренілованих флавоноїдів хмелю свідчать про високий потенціал цієї рослинної сировини як джерела активного фармацевтичного інгредієнта. Такий інгредієнт може поєднувати значну естрогенну активність 8-PN з хемопреventивними та протипухлинними властивостями ксантохумолу, що робить подібні препарати надзвичайно перспективними.

Важливо також враховувати вміст ізоксантохумолу (IX) у кінцевому продукті, оскільки ця сполука здатна перетворюватися на 8-PN під дією кишкової мікрофлори, фактично підсилюючи загальну естрогенну дію препарату. У зв'язку з цим при створенні лікарських засобів на основі поліфенолів хмелю, які можуть розглядатися як рослинна альтернатива гормонозамісній терапії, необхідно ретельно враховувати індивідуальні властивості та активність кожного з цих компонентів.

Крім того, для отримання достовірних експериментальних даних та успішного впровадження таких препаратів у клінічну практику, вони повинні бути обов'язково стандартизовані за вмістом ключових активних конститuentів. Це забезпечить відтворюваність результатів і контроль за терапевтичною ефективністю засобів на основі хмелю.

1 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження впливу активних компонентів екстракту хмелю на основні фактори кардіометаболічного ризику при дефіциті естрогенів у самок щурів проводили в атестованій лабораторії біохімічних досліджень відділу експериментальної фармакології та токсикології Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»..

Дослідження проводили на 30 статевозрілих самках щурів лінії Вістар вихідною масою 150 -200 г, отриманих з віварію.

Щурів утримували в стандартних умовах віварію при 12-годинному денному освітленні, температурі повітря -20-25 С, вологості повітря 50-55 %, по три тварини у пластмасових клітинах розміром 60x40 см.

Після акліматизації, доекспериментального спостереження та зважування щурів розділили на групи, рівноцінні за кількістю та масою, нанесли індивідуальні мітки.

Дефіцит естрогенів відтворювали у щурів методом двосторонньої оварієктомії під легким ефірним наркозом [**Error! Reference source not found.1**].

Контрольні (не оварієктомовані) тварини протягом восьми тижнів отримували стандартну дієту віварію - комбікорм, соковиті корми, кухонна сіль, жири *ad libitum*; джерело води -охолоджена кип'ячена вода з міської мережі у скляних напувалках.

Метаболічний синдром (МС) у оварієктомованих щурів моделювали протягом восьми тижнів за допомогою висококалорійної (високожирової та високовуглеводної) дієти, яка складалася з 15 % жиру, 25 % сахарози, 1 % жовчних кислот та 59,0 % стандартної їжі [**Error! Reference source not found.6**]; джерело води-охолоджена кип'ячена вода з міської мережі у скляних напувалках.

У проведених дослідженнях використовували:

1. екстракт шишок хмелю, субстанція (серія 080913)

Опис: порошок від жовтого до жовто-коричневого кольору із специфічним запахом, гіркий.

2. «Прогінова» Bayer, драже по 2 мг (серія 23039E). Склад. 1 драже містить: діюча речовина: естрадіол валеріат - 2 мг;

Тест-речовина та препарат порівняння вводили оварієктомованим щурам з МС внутрішньошлунково (ідентично шляхи надходження лікарського засобу, рекомендованого для клінічного застосування [21]) у вигляді водної суспензії за допомогою зонда один раз на добу, починаючи з п'ятого тижня після індукції метаболічного синдрому. Екстракт хмелю вводили в дозах 20 і 200 мкг/кг маси тіла (у перерахунку на 8-пренілнarinгенін). Прогінову застосовували в дозі 200 мкг/кг маси тіла (м.т.).

Група оварієктомованих щурів з МС отримувала розчинник (дистильована вода) за аналогічною схемою.

Глюкозний гомеостаз у експериментальних тварин оцінювали за показниками базової глікемії, під час тесту толерантності до глюкози (3 г на кг маси тіла) та інсуліну (інсулін 0,5 Од/кг маси тіла, глюкоза 2 г/кг через 10 хвилин після введення інсуліну) [1]. Рівень глюкози у крові визначали глюкозооксидазним методом з допомогою ферментативного аналізатора глюкози «Ексан-Г» (Литва). Площі під відповідними глікемічними кривими (ППК) розраховували за допомогою комп'ютерної програми Matlab. У сироватці крові визначали концентрацію фруктозаміну.

Ліпідний обмін характеризували за концентрацією тригліцеридів (ТГ) [11], неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) [**Error! Reference source not found.**], загальних ліпідів [**Error! Reference source not found.**], загального холестерину (ОХ) [**Error! Reference source not found.**] у сироватці крові експериментальних тварин на спектрофотометрі «Shimadzu UV 1800».

Як інтегральні показники визначали масу серця, вісцерального жиру та матки.

Статистичний аналіз отриманих результатів було проведено методами варіаційної статистики. Визначення характеру розподілу ознаки у вибірці здійснювали з використанням критерію Шапіро-Вілка. Для множинних порівнянь

із нормальним розподілом використовували параметричний однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA та метод Ньюмена-Кайлса.

2 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Вплив активних компонентів екстракту хмелю на біохімічні показники у щурів із метаболічним синдромом на фоні дефіциту естрогенів

В результаті проведених досліджень було показано, що вміст оварієктомованих щурів на висококалорійній дієті призводить до розвитку інтолерантності до глюкози, про що свідчило збільшення площі під глікемічними кривими, розрахованої за результатами внутрішньоочеревинного тесту толерантності до глюкози, порівняно з інтактними тваринами (рис. 7).

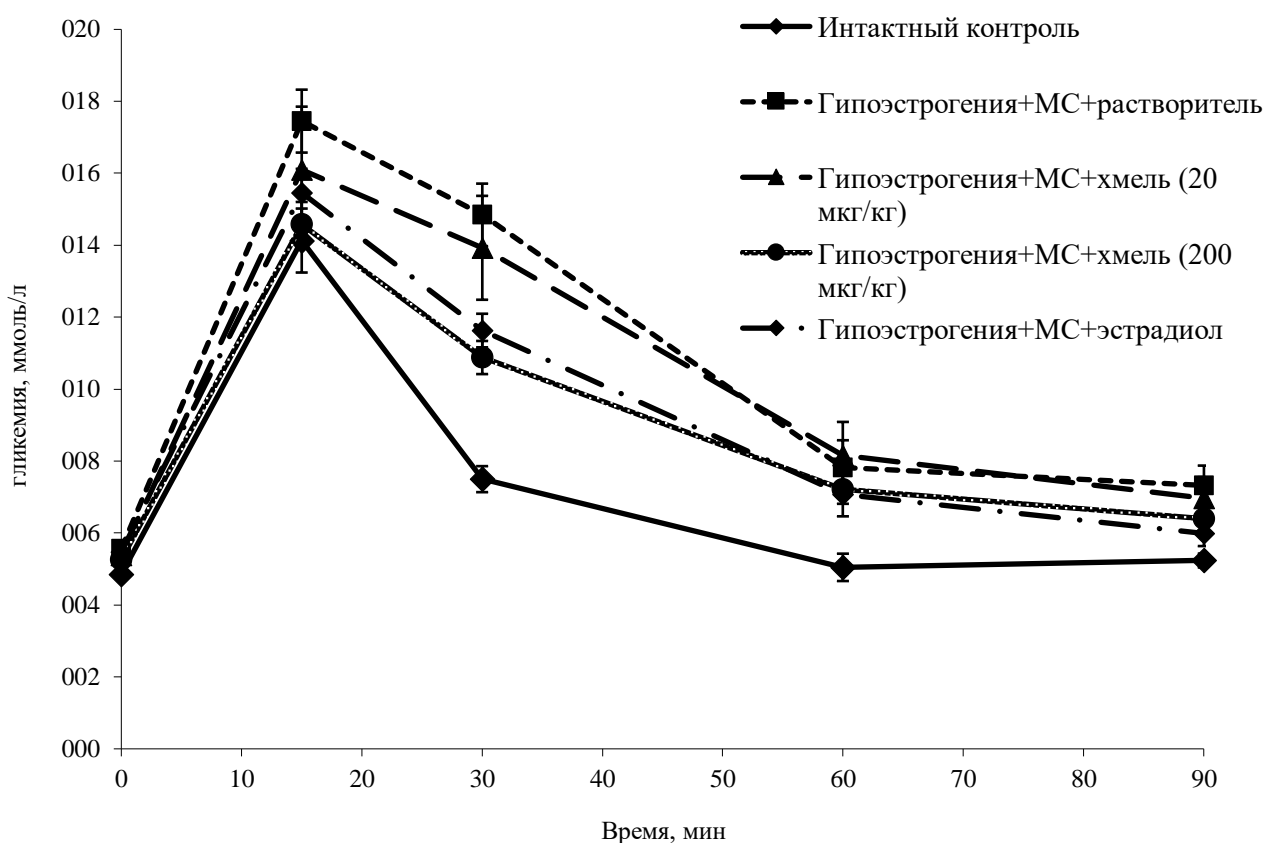


Рисунок 7. Динаміка глікемії під час тесту толерантності до глюкози у щурів з метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії ($M \pm SEM$, $n=6$)

Результати тесту толерантності до інсуліну також підтверджують зниження чутливості периферичних тканин до зазначеного гормону в умовах метаболічного синдрому на фоні дефіциту естрогену (рис. 2, табл. 1).

Таблиця 1. Вплив активних компонентів хмелю на показники глюкозного гомеостазу у щурів з метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії ($M \pm SEM$, $n=6$)

Група	Доза мкг/кг м.т.	Базальна лікемія, ммоль/л	ППК під час тесту толерантності до глюкози, ммоль/л*хв.	ППК під час тесту толерантності до інсуліну, ммоль/л*хв.
Інтактний контроль	-	4,85±0,11	646,90±19,42	490,34±28,06
Гіпоестрогенія + МС + розчинник	-	5,56±0,11 ¹⁾	981,56±55,94 ¹⁾	665,95±42,87 ¹⁾
Гіпоестрогенія + МС + екстракт хмелю	20	5,39±0,17 ¹⁾	989,10±86,81 ¹⁾	707,68±60,95 ¹⁾
Гіпоестрогенія + МС + екстракт хмелю	200	5,26±0,15 ¹⁾	815,23±25,68 ^{1),2)}	586,15±16,47 ^{1),2)}
Гіпоестрогенія + МС + естрадіол	200	5,48±0,08 ¹⁾	836,78±21,85 ^{1),2)}	572,89±14,36 ^{1),2)}

Примітки:

- 1) відхилення достовірно стосовно інтактного контролю, $P < 0,05$;
- 2) відхилення достовірно по відношенню до групи «гіпоестрогенія + МС + розчинник», $P < 0,05$.

Таким чином, дана експериментальна модель дозволяє відтворити порушення глюкозного гомеостазу, характерні для постменопаузального метаболічного синдрому [23].

Введення екстракту хмелю тільки у вищій дозі - 200 мкг/кг (у перерахунку на 8-пренілнарінгенін), подібно до препарату порівняння естрадіолу, призводило до поліпшення толерантності до глюкози та зниження інсулінорезистентності

порівняно з групою, що отримувала розчинник. У той же час, показники в цих групах не досягали рівня, що спостерігається у щурів інтактних (див. табл. 1.).

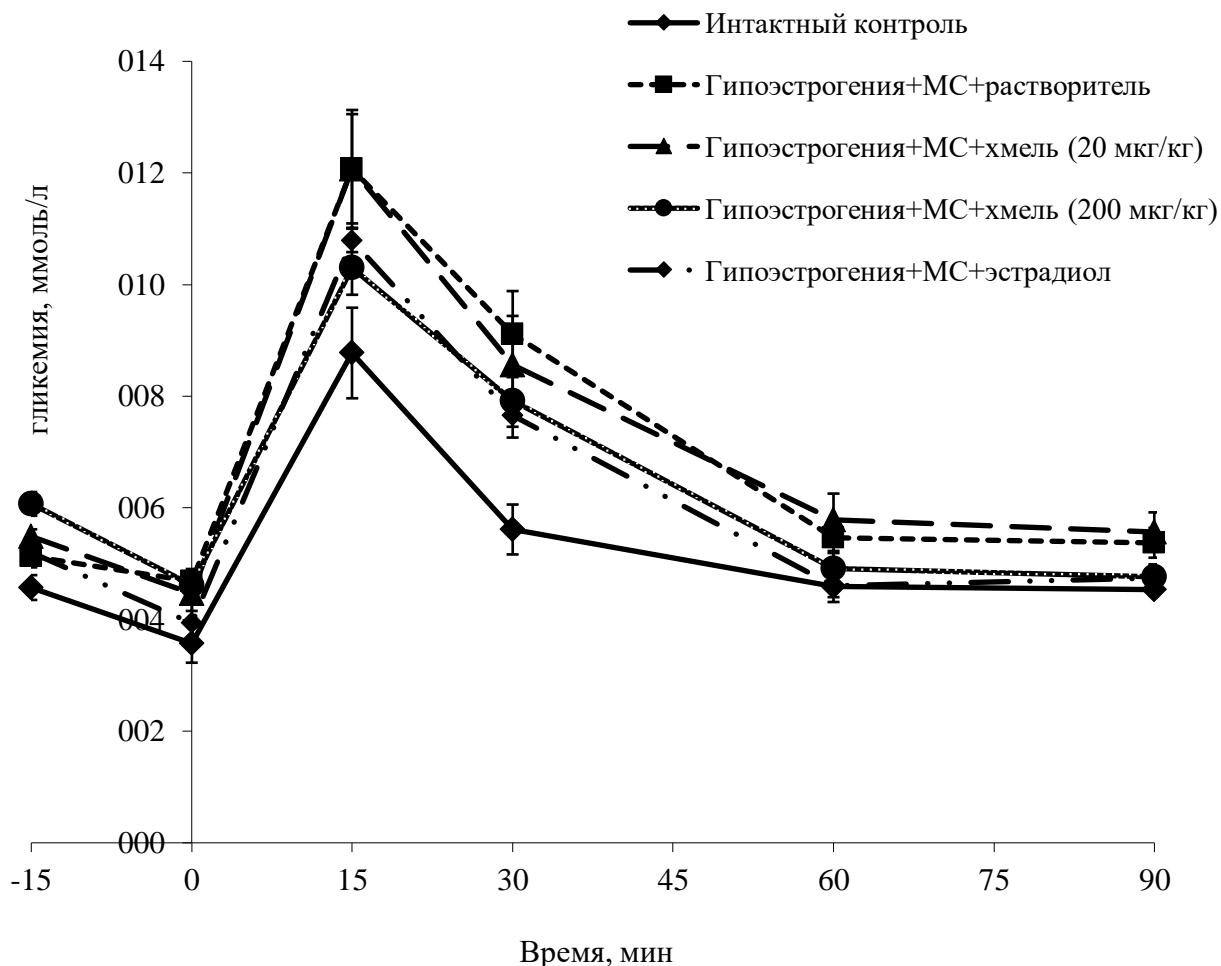


Рисунок 8. Динаміка глікемії під час проведення тесту толерантності до інсуліну у щурів з метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії ($M \pm SEM$, $n=6$)

Підтвердженням естроген-дефіцитного стану у експериментальних тварин було майже десятикратне зниження відносної маси матки після двосторонньої оваріектомії (табл. 2). Введення естрадіолу призводило до значного її відновлення, тоді як екстракт хмелю в дозі 20 і 200 мкг/кг маси тіла не впливав на масу даного

органу, що може свідчити про відсутність у тест-речовини стимулюючого ефекту на проліферативні процеси в ендометрії.

Одним із основних компонентів метаболічного синдрому є ожиріння, яке тісно пов'язане з інсулінорезистентністю та дисліпідемією. Згідно з сучасними уявленнями ожиріння, індуковане висококалорійною дієтою, є наслідком гіперфагії у експериментальних тварин. Останнє пов'язують із прогресуванням центральної резистентності до анорексогенної дії інсуліну та зниженням експресії анорексогенних пептидів у гіпоталамусі [**Error! Reference source not found.**]. Крім того, відомо, що естрогени, рецептори яких виявлені в різних регіонах гіпоталамуса, беруть участь у центральній регуляції метаболізму, переважно впливаючи на харчову поведінку, і мають анорексогенний ефект, а їх дефіцит також може призводити до гіперфагії [**Error! Reference source not found.**].

Таблиця 2. Вплив активних компонентів хмелю на інтегральні показники у щурів з метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії ($M \pm SEM$, $n=6$)

Група	Доза мкг/к г м.т.	Приріст маси тіла, %	Відносна маса вісцерального жиру, мг/г м.т.	Відносна маса серця, мг/г м.т.	Відносна маса матки, мг/г м.т.
Інтактний контроль	-	49,08±5,84	31,52±2,44	3,14±0,10	2,07±0,27
Гіпоестрогені я + МС + розчинник	-	3,78±9,83 ¹⁾	78,22±3,97 ¹⁾	3,16±0,15	0,22±0,02 ¹⁾
Гіпоестрогені я + МС + екстракт хмелю	20	91,87±14,86 ¹⁾	72,62±2,83 ¹⁾	2,97±0,12	0,20±0,02 ¹⁾
Гіпоестрогені я + МС + екстракт хмелю	200	58,38±8,37 ^{1) 2)}	49,87±6,47 ^{1) 2)}	3,05±0,12	0,22±0,03 ¹⁾
Гіпоестрогені я + МС + естрадіол	200	63,72±8,21 ^{1) 2)}	45,99±4,48 ^{1) 2)}	2,94±0,07	0,70±0,05 ^{1) 2)}

Примітки:

1) відхилення достовірно стосовно інтактного контролю, $P < 0,05$;

2) відхилення достовірно по відношенню до групи «гіпоестрогенія + МС + розчинник», $P < 0,05$.

Показано, що поєднання гіпоестрогенії з метаболічним синдромом призводить до дворазового збільшення приросту маси тіла порівняно з інтактними тваринами (див. табл. 2). У цій групі також спостерігалось значне збільшення відносної маси вісцерального жиру (див. табл. 2), з чого можна зробити висновок про те, що збільшення маси тіла, головним чином, відбувається за рахунок розвитку центрального ожиріння.

Введення екстракту хмелю лише у вищій дозі 200 мкг/кг маси тіла, аналогічно естрадіолу, супроводжувалося суттєвим зниженням приросту маси тіла та вісцерального жиру. Останнє добре узгоджується з результатами інших досліджень, які продемонстрували позитивний вплив екстракту хмелю як препарату, що запобігає розвитку ожиріння, на різних експериментальних моделях *in vivo*. Так було показано, що різні компоненти хмелю або їх поєднання гальмують вісцеральне ожиріння у щурів зі спонтанним діабетом (лінія OLETF) [24], спонтанним ожирінням (лінія Zucker) [25], а також у мишей C57/B6, яких містили на високожировій дієті [26].

В основі вищеописаного ефекту препарату хмелю, мабуть, лежить цілий комплекс молекулярних механізмів, які можуть бути як пов'язаними з естрогеноподібною активністю його компонентів, так і реалізовуватися незалежно від взаємодії з рецепторами естрогенів.

На сьогоднішній день відомо, що естрогени відіграють важливу роль у регуляції кількості, розподілу та метаболічної активності жирової тканини [**Error! Reference source not found.**]. В експериментальних дослідженнях було показано, що дефіцит естрогенів призводить до збільшення маси тіла та вісцерального жиру, підвищення синтезу жирних кислот, а також зниження експресії генів, які контролюють вуглеводний та ліпідний гомеостаз в адипоцитах [**Error! Reference source not found.**]. При цьому введення екзогенних естрогенів оварієктомованим тваринам повністю або частково нівелювало вищезгадані порушення.

Цікавим є також розгляд можливих механізмів впливу компонентів хмелю на жирову тканину, які безпосередньо не пов'язані з їхньою естрогеноподібною активністю. У ряді досліджень *in vitro* було показано, що ксантохумол -компонент екстракту хмелю, який має дуже низьку афінність до рецепторів естрогенів, гальмує диференціацію, запобігає акумуляції ліпідів та посилює апоптоз адипоцитів клітинної лінії 3T3-L1. При цьому в оброблених клітинах спостерігалось зниження експресії PPAR γ , посилення продукції активних форм кисню (АФК) та активація NF κ -B [**Error! Reference source not found.**-27].

Крім того, активні компоненти хмелю можуть впливати на жирову тканину побічно, діючи на інші органи та тканини. Так, наприклад, введення екстракту хмелю щурам, що містяться на висококалорійній дієті, призводило до зниження активності панкреатичної ліпази і, як наслідок, зменшення всмоктування жирів у тонкому кишечнику [**Error! Reference source not found.**].

Один із гіпотетичних механізмів впливу компонентів хмелю на розвиток ожиріння був добре обґрунтований у роботі Kirkwood J.S. et al, які показали, що ксантохумол викликає помірне підвищення АФК та роз'єднання окисного фосфорилування в мітохондріях м'язів. Останнє призводить до збільшення окисної ємності мітохондрій, зокрема щодо жирних кислот і, тим самим, запобігає накопиченню нейтральних ліпідів у жировій тканині [28].

Дисліпідемія є однією з ключових метаболічних ланок метаболічного синдрому та формується як наслідок глибоких порушень у регуляції ліпідного обміну. Вона розглядається не лише як компонент цього патологічного комплексу, але й як самостійний та надзвичайно вагомий фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема атеросклерозу, ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних порушень. Саме зміни у спектрі ліпідів крові здебільшого визначають довгострокові наслідки метаболічного синдрому та суттєво впливають на прогноз пацієнтів.

Особливої уваги заслуговує той факт, що дисліпідемія часто поглиблюється у жінок у період постменопаузи. Після природного зниження рівня естрогенів у цьому періоді в організмі виникає низка метаболічних змін, які сприяють

порушенню ліпідного гомеостазу. Одним із найважливіших проявів є гіпертригліцеридемія. Відомо, що естрогени в нормі виконують регуляторну функцію щодо синтезу ліпідів у печінці, зокрема вони гальмують утворення тригліцеридів і знижують секрецію ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ). У разі дефіциту естрогенів цей контроль послаблюється, що призводить до активації ліпогенезу, підвищення продукції тригліцеридів гепатоцитами та формування характеристичної для менопаузи тенденції до збільшення маси тіла.

Крім того, дефіцит естрогенів спричиняє суттєві зміни у складі та співвідношенні ліпопротеїнів крові. Спостерігається стабільне підвищення рівня загального холестерину та холестерину ЛПНЩ — основних атерогенних частинок, відповідальних за формування атеросклеротичних бляшок. Одночасно зменшується концентрація антиатерогенного холестерину ЛПВЩ, який зазвичай виконує захисну функцію, забезпечуючи транспорт холестерину від периферичних тканин до печінки для подальшого метаболізму. Таке зміщення ліпопротеїнового профілю у бік домінування ЛПНЩ створює умови для прискореного розвитку атеросклерозу та підвищує ймовірність серцево-судинних ускладнень.

Постменопаузальні зміни ліпідного обміну нерозривно пов'язані зі змінами гормонального фону та структурно-функціональною перебудовою жирової тканини. Естрогени впливають на експресію генів, що регулюють ліполіз і ліпогенез, а також беруть участь у модулюванні чутливості до інсуліну. Їхній дефіцит сприяє інсулінорезистентності, що, у свою чергу, посилює гіпертригліцеридемію та порушення вуглеводно-ліпідних зв'язків. Це створює замкнене коло, коли гормональні зміни взаємно підсилюють метаболічні порушення, характерні для метаболічного синдрому.

З огляду на ці патофізіологічні механізми особливого значення набуває застосування гормонозамісної терапії (ГЗТ). Дані численних клінічних досліджень свідчать, що призначення естрогенів у ранні терміни після настання менопаузи може справляти виражений позитивний вплив на ліпідний профіль. ГЗТ сприяє зниженню рівня ЛПНЩ, нормалізує концентрацію тригліцеридів та, у більшості випадків, підвищує рівень ЛПВЩ. За рахунок цього поліпшується функціональний

стан судинної стінки, зменшується інтенсивність атерогенних процесів та знижується ризик розвитку атеросклерозу.

Таким чином, дисліпідемія, індукована дефіцитом естрогенів у постменопаузальний період, є важливим патогенетичним чинником формування серцево-судинного ризику у жінок із метаболічним синдромом. Розуміння механізмів цього взаємозв'язку є необхідним для розробки ефективних підходів до корекції ліпідних порушень, а також підкреслює перспективність застосування як гормонозамісної терапії, так і альтернативних фітоестрогенних сполук, здатних відновлювати гормональний баланс і впливати на метаболізм ліпідів. [Error! Reference source not found.].

Встановлено, що у тварин з метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії спостерігається підвищення концентрації загальних ліпідів у сироватці крові, яке відбувається в основному за рахунок збільшення рівня тригліцеридів та загального холестерину (табл. 3). При цьому концентрація неестерифікованих жирних кислот не відрізнялася у всіх експериментальних групах.

У тварин, які отримували екстракт хмелю лише у найвищій із застосованих доз або ж естрадіол як еталонний препарат, спостерігалася виражена тенденція до нормалізації вмісту загальних ліпідів у сироватці крові. Цей ефект свідчить про значний вплив як фітоестрогенних компонентів хмелю, так і естрадіолу на регуляцію ліпідного обміну за умов експериментального дефіциту естрогенів.

Привертає увагу той факт, що введення екстракту хмелю спричиняло переважно зниження рівня тригліцеридів, тобто ефективно коригувало гіпертригліцеридемію — один із характерних компонентів метаболічного синдрому та постменопаузальних порушень ліпідного обміну.

Водночас, екстракт хмелю практично не здійснював впливу на концентрацію загального холестерину, що може свідчити про інший спектр мішеней регуляції, специфічний для фітоестрогенів хмелю. Ймовірно, активні речовини хмелю здатні інгібувати процеси, пов'язані з утворенням і транспортом тригліцеридів, але не суттєво впливають на метаболізм холестерину або експресію рецепторів, що беруть участь у кліренсі ліпопротеїнів низької щільності.

На противагу цьому, естрадіол проявляв інший профіль метаболічної активності: він знижував рівень загального холестерину в сироватці крові, але практично не впливав на концентрацію тригліцеридів. Такий результат узгоджується з відомими механізмами дії естрогенів, які стимулюють експресію рецепторів до ЛПНЩ у печінці, посилюють їхній кліренс із кровотоку та тим самим сприяють зменшенню атерогенних фракцій холестерину. Одночасно естрогени не завжди демонструють виражений вплив на синтез тригліцеридів, що пояснює відсутність суттєвої динаміки цього показника у відповідній групі тварин. (див. табл. 3.).

Отримані дані дозволяють зробити висновок, що екстракт хмелю та естрадіол діють на різні регуляторні та метаболічні шляхи ліпідного обміну. Раніше було показано, що введення екстракту хмелю самцям щурів, що містяться на високожировій дієті, призводить до зниження експресії транскрипційного фактора SREBP-1c, який є одним із основних регуляторів синтезу ацилгліцеролів у печінці [Error! Reference source not found.]. У цих тварин також спостерігалось зниження активності ключового ферменту синтезу жирних кислот *de novo* -синтази жирних кислот та, як наслідок, зниження концентрації тригліцеридів у крові. Крім того, було встановлено, що ксантохумол безпосередньо пригнічує активність діацилгліцерол-ацилтрансферази -ферменту, що каталізує фінальну стадію синтезу тригліцеридів у печінці [Error! Reference source not found.].

Таблиця 3. Вплив активних компонентів хмелю на ліпідний профіль сироватки крові у щурів з метаболічним синдромом на тлі гіпоестрогенії ($M \pm SEM$, $n=6$)

Група	Доза, мкг/кг м.т.	Загальні ліпіди, г/л	ТГ, ммоль/л	ОХ, ммоль/л	НІЖК, ммоль/л
Інтактний контроль	-	1,66±0,13	0,31±0,04	1,85±0,12	0,73±0,02
Гіпоестрогенія + МС + розчинник	-	2,43±0,11 ¹⁾	0,66±0,11 ¹⁾	2,47±0,14 ¹⁾	0,73±0,06
Гіпоестрогенія + МС + екстракт хмелю	20	2,37±0,10 ¹⁾	0,54±0,10 ¹⁾	2,72±0,07 ¹⁾	0,74±0,06
Гіпоестрогенія + МС + екстракт хмелю	200	1,66±0,04 ²⁾	0,33±0,03 ²⁾³⁾	2,37±0,10 ¹⁾	0,67±0,03
Гіпоестрогенія + МС + естрадіол	200	1,64±0,15 ²⁾	0,63±0,04 ¹⁾	1,90±0,17 ²⁾	0,72±0,06

Примітки:

- 1) відхилення достовірно стосовно інтактного контролю, $P < 0,05$;
- 2) відхилення достовірно по відношенню до групи «гіпоестрогенія + МС + розчинник», $P < 0,05$;
- 3) відхилення достовірно по відношенню до групи «гіпоестрогенія + МС + естрадіол», $P < 0,05$.

Незважаючи на те, що гіпохолестеринемічна дія естрогенів відома досить давно, молекулярні механізми цього ефекту остаточно не з'ясовані. Припускають, що естрогени знижують синтез і транслокацію в ядро транскрипційного фактора SREBP-2, який регулює експресію ряду ферментів, що беруть участь у синтезі холестерину, включаючи редуктазу гаммаметилглутарил-CoA [Error! Reference

source not found.] У той же час, ряд робіт, присвячених вивченню впливу екзогенного естрадіолу на обмін холестерину, не підтверджують цю гіпотезу та демонструють високу варіабельність ефектів естрогенів залежно від форми, дози та способу введення препарату [**Error! Reference source not found.**]. Більшість авторів сходяться на думці, що естрогени стимулюють експресію рецептора ліпопротеїнів низької щільності в печінці, що супроводжується посиленою елімінацією холестерину з кров'яного русла, а також підвищують активність цитохромоксидази CYP7A1 (7- α -холестерингідроксилаза) у вигляді [**Error! Reference source not found.**, 29].

ВИСНОВКИ

1. Введення екстракту хмелю в дозі 200 мкг/кг (з розрахунку на 8-пренілнarinгенін) у щурів з гіпоестрогенією сприяє ослабленню таких проявів метаболічного синдрому, як інсулінорезистентність, інтолерантність до глюкози, вісцеральне ожиріння та гіпертригліцеридемія.

2. Екстракт хмелю в дозі 200 мкг/кг маси тіла (з розрахунку на 8-пренілнarinгенін) за вираженістю фармакологічної дії, що вивчається, не поступається препарату порівняння «Прогінова» в аналогічній дозі.

3. Виявлений кардіопротекторний ефект екстракту хмелю, який реалізується за рахунок поліпшення ліпідного профілю, зниження інсулінорезистентності та ожиріння, свідчить про перспективність його використання з метою профілактики та лікування серцево-судинних на тлі гіпоестрогенії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Горбенко Н. О., 2024. Вплив активних компонентів екстракту хмелю на показники ліпідного перекісного окислення при моделі метаболічного синдрому на тлі дефіциту естрогенів. *Проблеми ендокринної патології*. №3. с. 38-45
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації за ред.: чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова. К.: Авіцена, 2001. С. 80-83.
3. Завадська Н.П., Ходаківська В.П. та ін., 2024. Матеріали XI Міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» .Харків, Вид-во НФаУ,
4. Кушнеренко В.Г. , 2024. Комплексні дослідження хмелю та хмелепродуктів: біохімічний склад та фармацевтичні перспективи. *Всеукраїнська науково-практична конференція «горизонті розвитку сільськогосподарського виробництва та переробки в Україні»* с. 253-254
5. Орлова, Е. А. Аналіз нітритів та нітратів у тканині при експериментальній гострій нирковій недостатності. *Укр. журн. Експерим. медицини*. 2002. Т. 3, № 1. С. 79-82.
6. Рижук С., 2024. Оцінювання біохімічних показників якості хмелю ароматичних та гірких сортів та їх придатності для фармакологічного використання. *Журнал «Рослинництво, кормовиробництво»* №8, с. 31-40
7. Чернявська І. Ст., Микитюк М. Р., 2021. Менопаузальний метаболічний синдром: погляд ендокринолога. *Проблеми ендокринної патології*. №2: с.117-122
8. The estrogen receptor α -selective agonist propyl pyrazole triol improves glucose tolerance in ob/ob mice; potential molecular mechanisms [Text] / L. Lundholm, G. Bryzgalova, H. Gao [et al.] // *J. Endocrinol.* -2008. -Vol. 199, № 2. - P. 275–286.
9. Fructosamine test-plus, a modified fructosamine assay evaluated / J. Baker, P. Metcalf, R. Scragg, R. Johnson // *Clin. Chem.* -1991. -Vol. 37, № 4. - P. 552–556.
10. Altered arterial expression patterns of inducible and endothelial nitric oxide synthase in pulmonary plexogenic arteriopathy caused by congenital heart disease [Text] / Berger

V., Gelger R., Hess J. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.*- 2001. -Vol. 163. -P. 1493-1499.

11. Fletcher, M. J. A colorimetric method for estimating serum triglycerides *Chim. Acta.* 1968. Vol. 22, № 3. P. 393–397.

12. Saltiki, K. Coronary heart disease in postmenopausal women; the role of endogenous estrogens and their receptors. *Hormones.* 2007. Vol. 6, № 1. P. 9–24.

13. Mendelsohn, M. E. Molecular and cellular bases of cardiovascular gender differences [Text] / M. E. Mendelsohn, R. H. Karas // *Womens Health.* -2008. -Vol. 308, № 10. -P. 1583–1587.

14. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009 Jan 27; 119(3):e21–181.

15. Wong, N. D. Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management [Text] / N. D. Wong // *Amer. J. Cardiovasc. Drugs.* -2007. -Vol. 7, № 4. -P. 259–272.

16. Zárate, A. The metabolic syndrome in postmenopausal women. Clinical implications [Text] / A. Zárate, L. Basurto, M. Hernández // *Gac. Med. Mex.* -2003. -Vol. 139, № 6. -P. 625–628.

17. Women, hormones, and clinical trials: a beginning, not an end [Text] / V. M. Miller, T. B. Clarkson, S. M. Harman [et al.] // *J. Appl. Physiol.* -2005. -Vol. 99, № 2. -P. 381–383.

18. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials [Text] / J. E. Manson, S. S. Bassuk, S. M. Harman [et al.] // *Menopause.* -2006. -Vol. 13, № 1. -P. 139–147.

19. Botanical Modulation of Menopausal Symptoms: Mechanisms of Action? [Text] / Atieh Hajirahimkhan, Birgit M. Dietz, Judy L. Bolton // *Planta Med.* - 2013; 79: 538–553.

20. Hop Extracts and Hop Substances in Treatment of Menopausal Complaints [Text] / Annkathrin M. Keiler, Oliver Zierau, Georg Kretzschmar // *Planta Med.* -2013. -Vol. 79. -P. 576-579.

21. Comparison between 8-prenylnarigenin and narigenin concerning their activities on

- promotion of rat bone marrowstromal cells osteogenic differentiation in vitro [Text] / Ming LG, Ge BF, Wang MG, Chen KM. // Cell Prolif. - 2012; 45: 508–515.
22. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols [Text] / Gupta SC, Tyagi AK, Deshmukh-Taskar P, Hinojosa M, Prasad S, Aggarwal BB. Arch Biochem Biophys. 2014 Oct 1;559. C:91-99.
23. Effect of xanthohumol and 8-prenylnaringenin on MCF-7 breast cancer cells oxidative stress and mitochondrial complexes expression [Text] / Blanquer-Rosselló MM, Oliver J, Valle A, Roca P. // J Cell Biochem. 2013 Dec;114(12):2785-94.
24. Effect of dietary polyphenols from hop (*Humulus lupulus* L.) pomace on adipose tissue mass, fasting blood glucose, hemoglobin A1c, and plasma monocyte chemotactic protein-1 levels in OLETF rats / K. Yui, H. Uematsu, K. Muroi [et al.] // J. Oleo Sci. - 2013. -Vol. 62, № 5. -P. 283-292.
25. Xanthohumol lowers body weight and fasting plasma glucose in obese male Zucker fa/fa rats / L.L. Legette, A.Y. Luna, R.L. Reed, [et al.] // Phytochemistry. -2013. -Vol. 91. -P. 236–241.
26. Hop (*Humulus lupulus* L.) extract inhibits obesity in mice fed a high-fat diet over the long term / M. Sumiyoshi, Y. Kimura // Br. J. Nutr. -2013. -Vol. 109, № 1. -P. 162–172.
27. Effects of xanthohumol-rich hop extract on the differentiation of preadipocytes / A. Kiyofuji, K. Yui, K. Takahashi, K. Osada // J. Oleo Sci. -2014. -Vol. 63, №6. –P. 593–597.
28. A Metabolomics-driven Elucidation of the Anti-obesity Mechanisms of Xanthohumol / J.S. Kirkwood, L.L. Legette, C. L. Miranda [et al.] // J. Biol. Chem. -2013. -Vol. 288
29. Activation of IP3–protein kinase C-a signal transduction pathway precedes the changes of plasma cholesterol, hepatic lipid metabolism and induction of low-density lipoprotein receptor expression in 17-b-oestradiol-treated rats / M. Marino, E. Distefano, V. Pallottini. Exp. Physiol. 2000. Vol. 86, №1. P. 39–45.
30. Vascular actions of estrogens: functional implications / V. M. Miller, S. P. Duckles // Pharmacol. Rev. -2008. -Vol. 60, № 2. -P. 210–241.

31. Docking of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) to the mitochondrial outer membrane: a pentabasic amino acid sequence in the autoinhibitory domain of eNOS targets a proteinase K-cleavable peptide on the cytoplasmic face of mitochondria [Text] / S. Gao, J. Chen, S.V. Brodsky [et al.] // J. Biol. Chem. -2004. Vol. 279. P. 15968 –15974.
32. Redistribution of intracellular oxygen in hypoxia by nitric oxide: effect on HIF1_/ Hagen, T., Taylor, C. T., Lam, F. and Moncada, S. // Science . -2003. -Vol. 302. -P. 1975-1978.
33. Effects of hormone replacement therapy on plasma and tissue fibrinolytic activity in a rat model of surgically induced menopause. Topcuoglu A, Albayrak M, Erman H. Clin Invest Med.-2014. Vol. 37, 2. P. E85-92.
34. Association of fibrinogen with severity of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetic mellitus / Hong LF, Li XL, Luo SH [et al.] // Dis Markers. - 2014;485687.
35. Chee YL. Coagulation. J R Coll Physicians Edinb. 2014. Vol. 44, 1. P. 42-45.
36. Dash SK. Cognitive impairment and diabetes // Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov. 2013 May;7(2):155-65.
37. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ et al. Glucose intolerance, hyperinsulinaemia and cognitive function in a general population of elderly men. Diabetologia 1995; 38 (9): 1096-102.
38. Обзоры клинической кардиологии - №8 Июнь 2006 Избыток катехоламинов и метаболический синдром: должны ли имидазолиновые рецепторы в ЦНС стать терапевтической мишенью *H. Rupp, R. Jacob**
39. Cohen LS, Soares CN, Poitras JR, et al. Short-term use of estradiol for depression in perimenopausal and postmenopausal women: A preliminary report. Am J Psychiatry. 2003;160:1519–1522.
40. Walf AA, Frye CA. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. Neuropsychopharmacology. 2006;31:1097–1111.
41. Alexis Wnuk, Donna L. Korol, and Kirk I. Erickson. Estrogens, hormone therapy, and hippocampal volume in postmenopausal women // Maturitas. Nov 2012; 73(3): 186–

190.

42. Estrogens and progestins enhance spatial learning of intact and ovariectomized rats in the object placement task Cheryl A. Frye^{1,2,3,4}, Caryn K. Duffy^{1,2}, and Alicia A. Walf¹ *Neurobiol Learn Mem.* 2007 September ; 88(2): 208–216.
43. Walf AA, Frye CA. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior // *Neuropsychopharmacology.* 2006 Jun;31(6):1097-111.
44. Sandstrom NJ, Williams CL. Spatial memory retention is enhanced by acute and continuous estradiol replacement. *Hormones and Behavior* 2004;45:128–35.
45. Shughrue PJ, Merchenthaler I. Distribution of estrogen receptor immunoreactivity in the rat central nervous system. *Journal of Comparative Neurology* 2001;436:64–81.
46. Luine VN, Jacome LF, Maclusky NJ. Rapid enhancement of visual and place memory by estrogens in rats. *Endocrinology* 2003;144:2836–2844.
47. Morgan MA, Schulkin J, Pfaff DW. Estrogens and non-reproductive behaviors related to activity and fear. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 2004;28:55–63.
48. Walf AA, Rhodes ME, Frye CA. Ovarian steroids enhance object recognition in naturally-cycling and ovariectomized, hormone-primed rats. *Neurobiology of Learning and Memory* 2006;86:35–46.
49. Lephart ED, West TW, Weber KS, Rhees RW, Setchell KD, Adlercreutz H. Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotoxicology and Teratology* 2002;24:5–16.
50. Rhodes ME, Frye CA. ER β -selective SERMs produce mnemonic effects in the passive avoidance and water maze tasks. *Neurobiology of Learning and Memory* 2006;85:183–191.