

Streszczenie

Nieprawidłowe odżywianie jest jednym z najważniejszych problemów społecznych ostatnich lat. Zachodnia dieta, obfitująca w produkty wysokoprzetworzone, bogate w cholesterol i cukry proste, przyczynia się do obserwowanego stale trendu coraz powszechniej występującej nadwagi i otyłości oraz nierzadko powiązanych z nimi chorób metabolicznych, m.in. miażdżycy i cukrzycy typu II. W przebiegu tych stanów patologicznych często obserwuje się zaburzenia pracy układu sercowo-naczyniowego i wątroby, a także zmiany strukturalne (histologiczne), np. zgrubienie ścian tętnic. Profilaktyka i terapia chorób spowodowanych nieprawidłową dietą niejednokrotnie bywa nieskuteczna lub obarczona istotnymi działaniami niepożądanymi. Dlatego też stale poszukuje się nowych, potencjalnie skutecznych związków o prozdrowotnym wpływie na funkcje wątroby i układu krążenia, a jednocześnie bezpiecznych dla pacjenta. W takim przypadku obiecującą alternatywą pozostają naturalne związki pochodzenia roślinnego.

Do związków roślinnych, które mogą wykazywać korzystny wpływ na stan zdrowia w przypadku nieprawidłowej diety należą m.in. irydoidy i antocyjany. Wpływ ten wynika przede wszystkim z ich właściwości antyoksydacyjnych i przeciwzapalnych, a także zdolności do zmiany ekspresji niektórych czynników transkrypcyjnych. Irydoidy, substancje zaliczane do grupy monoterpenoidów, izolowane są głównie z części zielonych roślin, ale występują w dużym stężeniu także w niektórych owocach. Antocyjany, substancje z grupy polifenoli, to ciemne barwniki roślinne, pospolicie występujące w kwiatach i owocach. Źródłem związków z obu grup są m.in. owoce derenia jadalnego (*Cornus mas* L.).

Uwzględniając stosunkowo dużą zawartość irydoidów i antocyjanów w owocach derenia jadalnego, a także ich pozytywny wpływ na różnorakie parametry pracy układu sercowo-naczyniowego i wątroby, autor postanowił przeprowadzić szereg analiz, a ich wyniki i wnioski z nich wypływające przedstawić w niniejszej rozprawie. W tym celu dokonany został przegląd dostępnych źródeł literaturowych dotyczących prozdrowotnego wpływu związków czynnych z grup irydoidów i antocyjanów, ich mechanizmów działania i potencjalnych zastosowań w profilaktyce i leczeniu chorób układu krążenia i wątroby, a także zmian ekspresji najważniejszych czynników transkrypcyjnych istotnych dla przemian cholesterolu i lipidów. Natomiast celem badawczym przeprowadzonych analiz było określenie wpływu ekstraktu z owoców derenia jadalnego na ekspresję PPAR- α i PPAR- γ w aortalnej tkance oraz LXR- α w wątrobie, a także na stężenia wybranych markerów w surowicy krwi: cholesterolu (całkowitego, HDL, LDL), trójglicerydów, adipokin (leptyny, rezystyny,

adiponektyny), apolipoprotein (A1, B100, E), glukozy i insuliny. Ponadto, ocenie poddano zmiany histopatologiczne w ścianach aorty piersiowej i brzusznej – w warstwach intima i media oraz wyznaczono na ich podstawie wskaźnik I/M. W badaniach wykorzystano tkanki i krew pobraną od królików nowozelandzkich skarmianych przez 60 dni dietą bogatocholesterolową (1%). Zwierzęta w jednej grupie badawczej otrzymywały dodatkowo ekstrakt z owoców derenia jadalnego w dawce 10 mg/kg m.c., a w drugiej grupie badawczej w dawce 50 mg/kg m.c. Natomiast zwierzętom w grupie stanowiącej pozytywną kontrolę podawano dodatkowo simwastatynę w dawce 5 mg/kg m.c.

Zaobserwowano, że podawanie ekstraktu z owoców derenia jadalnego prowadzi do wzrostu ekspresji wszystkich trzech badanych czynników transkrypcyjnych. Przyczynia się także zwiększenia stężenia adiponektyny, jednocześnie zmniejszając stężenie leptyny, rezystyny i trójglicerydów. W ocenie histopatologicznej ścian tętnic odnotowano znaczący spadek wskaźnika I/M w obu grupach badawczych otrzymujących badany ekstrakt. Wszystkie powyższe zmiany wskazują na potencjalną skuteczność ekstraktu z owoców derenia jadalnego w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego i wątroby wynikających z nieprawidłowej diety. Irydoidy i antocyjany zawarte w ekstrakcie mogą przyczyniać się do ograniczenia ryzyka występowania, a także intensywności objawów związanych z otyłością chorób, takich jak miażdżyca, choroba wieńcowa czy zespół metaboliczny.

III. Summary

Improper nutrition is one of the most important social problems of recent years. The Western diet, rich in highly processed products abundant in cholesterol and simple sugars, contributes to the constantly observed trend of overweight and obesity, and frequently related to them metabolic diseases, including atherosclerosis and type II diabetes. In the course of these pathological conditions, disorders of the cardiovascular system and the liver, and also structural (histological) changes, e.g. thickening of the walls of the arteries, are commonly observed. Prevention and treatment of diseases caused by unbalanced diet are often ineffective or burdened with significant side effects. Therefore, new, potentially effective compounds with a health-promoting influence on the functions of the liver and cardiovascular system, and at the same time safe for the patient, are continuously searched for. In such case, natural compounds of plant origin remain a promising alternative.

Two groups of plant compounds that may possess a beneficial impact on health in case of an improper diet are iridoids and anthocyanins. This effect is mainly due to their antioxidant and anti-inflammatory properties, as well as their ability to alter the expression of certain transcription factors. Iridoids, substances classified to the group of monoterpenoids, are most often isolated from the green parts of plants, but are also found in high concentrations in some fruits. Anthocyanins, substances from the polyphenols group, are dark plant pigments commonly found in flowers and fruits. Cornelian cherry fruits (*Cornus mas* L.) are the source of compounds from both groups.

Taking into account the relatively high content of iridoids and anthocyanins in cornelian cherry fruits, as well as their positive impact on various parameters of the cardiovascular system and the liver, the author decided to conduct a number of analyzes and present their results and conclusions in this dissertation. For this purpose, a review of the available literature sources was made on the health-promoting effect of the active compounds from the groups of iridoids and anthocyanins, their mechanisms of action and potential applications in the prevention and treatment of cardiovascular and liver diseases, as well as changes in the expression of the most pivotal transcription factors crucial for cholesterol and lipid metabolism. The research goal of the conducted analyzes was to determine the effect of cornelian cherry extract on the expression of PPAR- α and PPAR- γ in the aorta and LXR- α in the liver, as well as on the concentration of selected markers in the blood serum: cholesterol (total, HDL, LDL), triglycerides, adipokines (leptin, resistin, adiponectin), apolipoproteins (A1, B100, E), glucose and insulin. Moreover, the histopathological changes in the walls of

the thoracic and abdominal aorta were assessed - in the intima and media layers, and the I/M ratio was determined on their basis. Tissues and blood collected from New Zealand rabbits fed for 60 days a cholesterol-rich diet (1%) were used in the experiment. One research group additionally received cornelian cherry extract at a dose of 10 mg/kg b.w., and the other research group at a dose of 50 mg/kg b.w. Animals in the positive control group received additionally simvastatin at a dose of 5 mg/kg b.w.

It was observed that the administration of cornelian cherry extract led to an increase in the expression of all three tested transcription factors. It also contributed to an enhancement in the concentration of adiponectin, while reducing the concentration of leptin, resistin and triglycerides. In the histopathological evaluation of the arterial walls, a significant decrease in the I/M ratio was noted in both research groups receiving the extract. All the above changes confirm the potential effectiveness of cornelian extract in the prevention and treatment of cardiovascular and liver diseases resulting from an improper diet. Iridoids and anthocyanins contained in the extract may contribute to the reduction of the occurrence risk and the intensity of symptoms of related to obesity diseases such as atherosclerosis, coronary artery disease or metabolic syndrome.