

Рекомендована д. мед. наук, проф. К. А. Посоховою

УДК 616.831-001-092.9-085.21

ПРЕПАРАТИ КВЕРЦЕТИНУ ЯК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРИ ПРИ ТЯЖКІЙ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВІЙ ТРАВМІ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

©С. О. Жиляєв, С. Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет, Харків

Резюме: вивчено вплив препаратів кверцетину ліпофлаону (ліпосомальна форма) та корвітину (водорозчинна форма) на перебіг експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у гострому та віддаленому періодах. Ліпофлаон у дозі 370 мг/кг (10 мг/кг за кверцетином) та корвітин 150 мг/кг (15 мг/кг за кверцетином) виявляють максимальну активність, знижуючи летальність, покращуючи фізичну витривалість та зменшуючи поведінкові порушення і неврологічний дефіцит.

Ключові слова: кверцетин, корвітин, ліпофлаон, церебропротекція, дозозалежність, черепно-мозкова травма.

Вступ. Черепно-мозкова травма (ЧМТ) займає одне з провідних місць у структурі ураження головного мозку та є найпоширенішою серед осіб працездатного віку. У світі на 2 % щороку збільшується кількість хворих із ЧМТ, в Україні за останні 10 років частота ЧМТ зросла більш ніж удвічі і щорічна кількість постраждалих становить 200 тис. осіб [7, 8, 12]. Висока летальність при тяжкій ЧМТ (до 50 %) та інвалідизація потерпілих свідчить про актуальність пошуку нових ефективних засобів для фармакотерапії даної патології [7, 9, 10]. Головний мозок є найчутливішим до вільнорадикального окиснення органом завдяки деяким особливостям: великий вміст поліненасичених жирних кислот (до 60 %) та нижча порівняно з іншими органами активність антиоксидантної системи, яка швидко виснажується, велике споживання кисню тощо. Сучасна концепція церебропротекції ґрунтується на використанні великої кількості препаратів, завдяки чому досягається комплексний вплив на вторинне пошкодження структур головного мозку, основою якого є патобіохімічний каскад з утворенням вільних радикалів [3, 9, 12]. У хворих із ЧМТ можуть бути використані препарати кверцетину, який комбінує ряд життєво необхідних ефектів, а саме: антиоксидантний, протинабряковий, антигістамінний та протизапальний на тлі низької токсичності [9, 10, 13]. Попередні дослідження [2, 6, 9, 12, 13] свідчать про патогенетичну обґрунтованість використання препаратів кверцетину корвітину та ліпофлаону в лікуванні нейротравми, але доцільно виявити дозозалежну церебропротективну ефективність кожного з препаратів для обґрунтування використання зазначених ліків.

Мета дослідження – визначити дозозалежність впливу препаратів кверцетину (ліпосо-

мальної форми – ліпофлаону та водорозчинної – корвітину) на перебіг експериментальної травматичної хвороби мозку тяжкого ступеня у гострому та віддаленому періодах впродовж 14 діб. Вивчити вплив кожного з препаратів на летальність, рухову і дослідницьку активність, стан м'язового тонуусу і координації рухів, фізичну витривалість при ЧМТ.

Методи дослідження. Дослідження проведено на 84 білих самцях щурів лінії Vistar масою 180–210 г. Препарати вводили в профілактичному режимі внутрішньочеревно за 30 хв до моделювання травми. Група № 1 – контрольні тварини, яким вводили фізіологічний розчин в об'ємі 2 мл. Тваринам групи № 2, 3, 4 вводили ліпофлаон у дозах 185 мг / кг; 370 мг/кг і 555 мг/кг (у перерахунку на кверцетин відповідає дозам 5; 10 і 15 мг/кг). Щурам групи № 5, 6, 7 вводили корвітин у дозах 50 мг/кг; 100 мг/кг; 150 мг/кг (відповідно 5; 10 і 15 мг/кг за кверцетином). Тяжку ЧМТ відтворювали під ефірним наркозом шляхом дозованого удару по тім'яно-потиличній ділянці склепіння черепа вантажем масою 0,0667 кг з енергією 0,425 Дж [5]. Безпосередньо після нанесення ЧМТ визначали час відновлення рухової активності. Оцінювали смертність безпосередньо після нанесення травми, протягом перших 24 год і впродовж 14 діб. До моделювання ЧМТ, через 24 год і на 14 добу визначали поведінку та рухову активність тварин за допомогою тесту відкритого поля, фізичну витривалість в тесті плавання з навантаженням 10 % від маси тіла, координацію рухів і м'язовий тонус за тестом стрижня, що обертається (10 об./хв) [1, 4]. Неврологічний дефіцит визначали на 1-шу та на 14-ту добу після нанесення травми за методом Todd et al. [5]. Результати обробляли статистично з викорис-

танням t-критерію Стьюдента, парного критерію Вілкоксона та кутового перетворення Фішера.

Результати й обговорення. Як свідчать дані таблиці 1, смертність в групі контрольної патології склала 50 %, що відповідає характеристиці даної експериментальної моделі та показникам смертності серед постраждалих з тяжкою ЧМТ [5,12]. Зменшення летальності на тлі обох препаратів у дозах, еквівалентних 5; 10 і 15 мг/кг за кверцетином, свідчить про покращення перебігу найгострішого періоду травматичної хвороби на відміну від групи модельної патології, можливо, завдяки запобіганню роз-

витку посттравматичного токсикозу, який характеризується інтенсифікацією пероксидного окиснення та виснаженням антиоксидантної системи [3]. Ліпофлавіон при профілактичному введенні в дозі 5 мг/кг за кверцетином відповідно менш ефективно, ніж в інших групах, гальмує розвиток патологічних процесів у періоді первинних проявів травматичної хвороби (до 14 діб), коли відбуваються зміни нервової і ендокринної регуляції, контролю системного та регіонарного кровообігу, розвиваються печінково-ниркова недостатність, порушення водно-електролітного балансу тощо [3,12].

Таблиця 1. Летальність в умовах експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів під впливом препаратів кверцетину

Період загибелі тварин	Модельна патологія	Ліпофлавіон			Корвітин		
		185 мг/кг (5 мг/кг) [^]	370 мг/кг (10 мг/кг) [^]	550 мг/кг (15 мг/кг) [^]	50 мг/кг (5 мг/кг) [^]	100 мг/кг (10 мг/кг) [^]	150 мг/кг (15 мг/кг) [^]
		n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12
На 1-шу годину	16,6 % (2)	8,3 % (1)	0	0	0	0	0
На 1-шу добу	25 % (3)	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *	0 *
На 14-ту добу	8,3 % (1)	8,3% (1)	8,3 % (1)	0	8,3 % (1)	0	0
Загальна смертність	50% (6)	16,6% (2)	8,3 % * (1)	0 *	8,3 % * (1)	0 *	0 *

Примітки: [^] – перерахунок дози на кверцетин; * – вірогідні відмінності (p < 0,01) з показником модельної патології за критерієм Фішера.

Дані, наведені на рисунку 1, свідчать про дозозалежність ефектів обох препаратів. На відміну від показників інших тестів, які були використані у цьому

дослідженні, підвищення дози ліпофлавіону (550 мг/кг) приводило до зменшення часу відновлення інтегративної функції головного мозку.

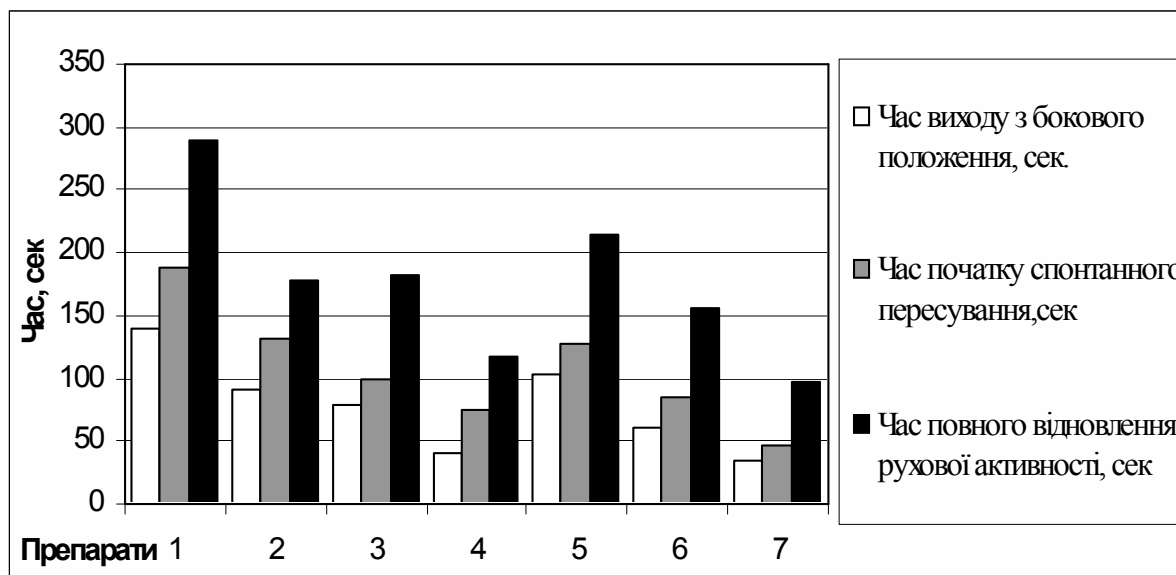


Рис. 1. Вплив препаратів кверцетину на відновлення рухової активності щурів після нанесення експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми. Вірогідні відмінності (p < 0,05): * – з групою модельної патології, # – з показниками еквівалентних доз препаратів. 1 – модельна патологія, 2 – ліпофлавіон (185 мг/кг), 3 – ліпофлавіон (370 мг/кг), 4 – ліпофлавіон (555 мг/кг), 5 – корвітин (50 мг/кг), 6 – корвітин (100 мг/кг), 7 – корвітин (150 мг/кг).

Дані, наведені на рисунку 2, надають можливість оцінити вплив препаратів кверцетину в різних дозах на показники відкритого поля до травми, через 24 год та через 14 днів після моде-

лювання ЧМТ. Ліпофлавіон та корвітин у дозі 5 мг/кг у перерахунку на кверцетин не покращували показників цього тесту за винятком вертикальної рухової активності та гримінгу.



Рис. 2. Порівняльна характеристика впливу препаратів кверцетину в різних дозах на сумарний показник активності тесту відкритого поля при експериментальній тяжкій черепно-мозковій травмі у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з вихідним станом за критерієм Вілкоксона. Нумерація груп, як на рисунку 1.

Зміни показників відкритого поля вказують, що у гострому періоді ліпофлавіон у дозі 10 мг / кг за кверцетином менш активний, ніж у дозі 15 мг/кг. Але вже у період ранніх проявів (14-та доба) відновлення показників горизонтальної активності (кількість перетнутих квадратів), дослідницької активності (кількість обстежених отворів) та суми всіх активностей було максимальним на тлі ліпофлавіону в дозі 10 мг/кг за кверцетином, статистично не відрізняючись від вихідних даних. Подібної тенденції у еквівалентних дозах корвітину зазначено не було. За 2 тижні спостереження в групі тварин, яким було введено корвітин у дозі 10 мг/кг за кверцетином, погіршувалися всі показники тесту відкритого поля. Корвітин у дозі 15 мг/кг за кверцетином у гострому періоді покращував рухову активність за рахунок горизонтального та вертикального компонентів, збільшував кількість уринацій та болюсів. Відстрочений період ЧМТ у даній групі характеризувався відновленням дослідницької активності та кількості вертикальних стійок. Найгірші показники фізичної витривалості (рис. 3) спостерігали у групі модельної патології та в групі ліпофлавіону (5 мг/кг за кверцетином) як у гострому періоді, так на 14-ту добу. Показники груп тварин, яким вводили ліпофлавіон у дозах 10 та 15 мг/кг за кверцетином, свідчать про незначне погіршення їх стану у гострому періоді та про відновлення до рівня, що перевищує вихідні показники на 14-ту добу після травми.

Таким чином, введення ліпофлавіону дозі 10 мг/кг за кверцетином сприяло більш вираженому відновленню фізичної витривалості у період первинних проявів наслідків ЧМТ. Гострий період у піддослідних тварин, яким вводили корвітин у дозах 5 та 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин, характеризувався відсутністю значущих відмінностей від вихідного рівня, але подальше спостереження стану характеризувалося погіршенням цих показників. Слід зазначити, що тільки у піддослідній групі, якій було введено корвітин у дозі 15 мг/кг за кверцетином зафіксовано відсутність статистично значущих відмінностей як у гострому періоді, так у періоді первинних проявів.

Дані рисунка 4 свідчать, що м'язовий тонус і координація рухів були максимально збережені як у перші 24 год після травми, так і на 14-ту добу в групах тварин, які отримували ліпофлавіон та корвітин у дозах, еквівалентних 10 та 15 мг/кг за кверцетином. Ефект ліпофлавіону в дозі 10 мг/кг за кверцетином перевищував активність у дозі 15 мг/кг порівнянно з групою модельної патології. Найгірші показники було зафіксовано в групі модельної патології, а також в групах ліпофлавіону та корвітину, які вводили у дозі 5 мг/кг за кверцетином.

Як свідчать дані рисунка 5, обидва препарати кверцетину в 3–4 рази покращують результат відновлення функціонального стану ЦНС порівняно з показником нелікованих тварин за

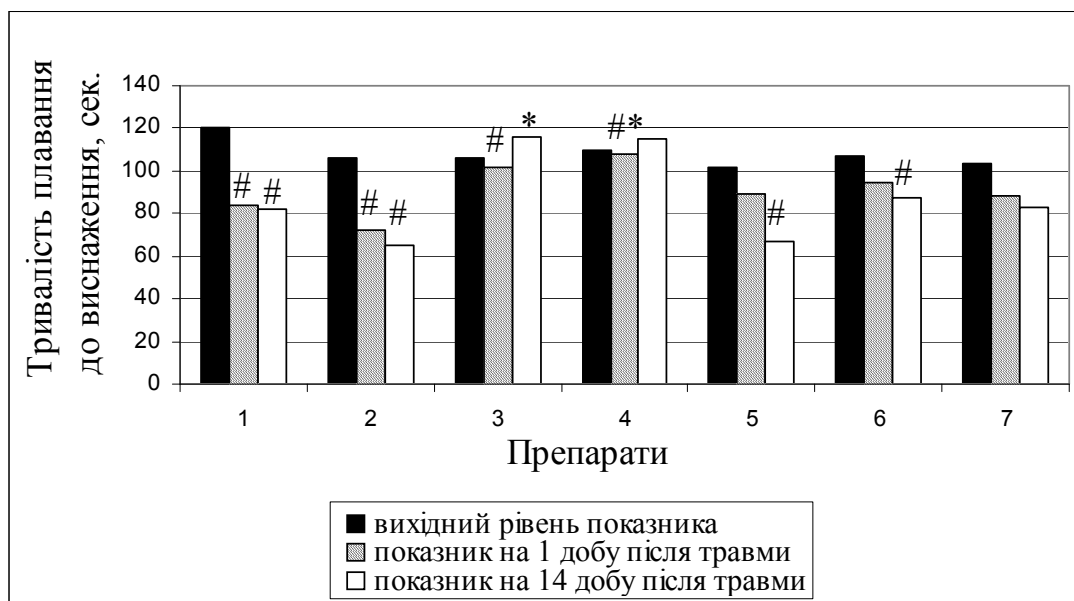


Рис. 3. Порівняльна динаміка фізичної витривалості (тест плавання з навантаженням) під впливом препаратів кверцетину у різних дозах у динаміці експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з показником модельної патології; # – з вихідним станом за критерієм Вілкоксона. Нумерація груп, як на рисунку 1.

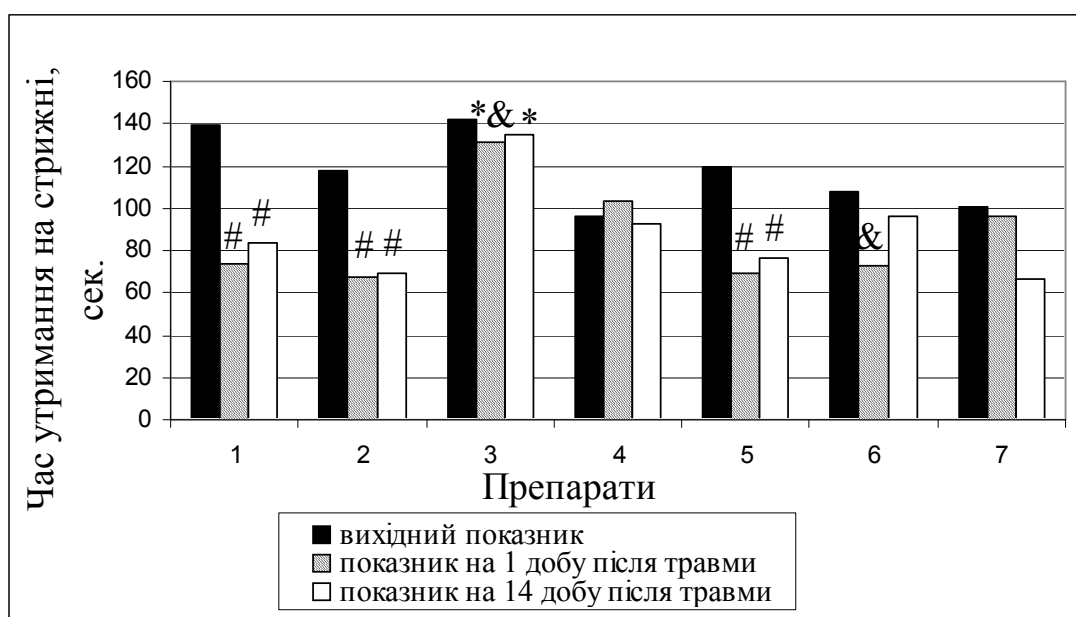


Рис. 4. Порівняльна динаміка координації рухів (тест стрижня, що обертається) під впливом препаратів кверцетину у різних дозах в умовах експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з показником модельної патології, # – з вихідним станом за критерієм Вілкоксона; & – з показниками еквівалентних доз препаратів.

інтегральним показником неврологічного дефіциту.

У попередньому дослідженні встановлено церебропротективну активність кверцетину, який є діючою речовиною корвітину та ліпофлаону, і роль допоміжних речовин цих препаратів при ЧМТ [6]. У даній роботі з'ясовано дозозалежність

ефектів препаратів кверцетину при експериментальній тяжкій ЧМТ, їх вплив на перебіг травматичної хвороби головного мозку. Цей вплив може бути пов'язаний з вазотропним ефектом, інгібуванням ліпооксигеназного шляху метаболізму арахноїдової кислоти регуляцією активності фосфоліпази С, протеїнкінази, поперед-

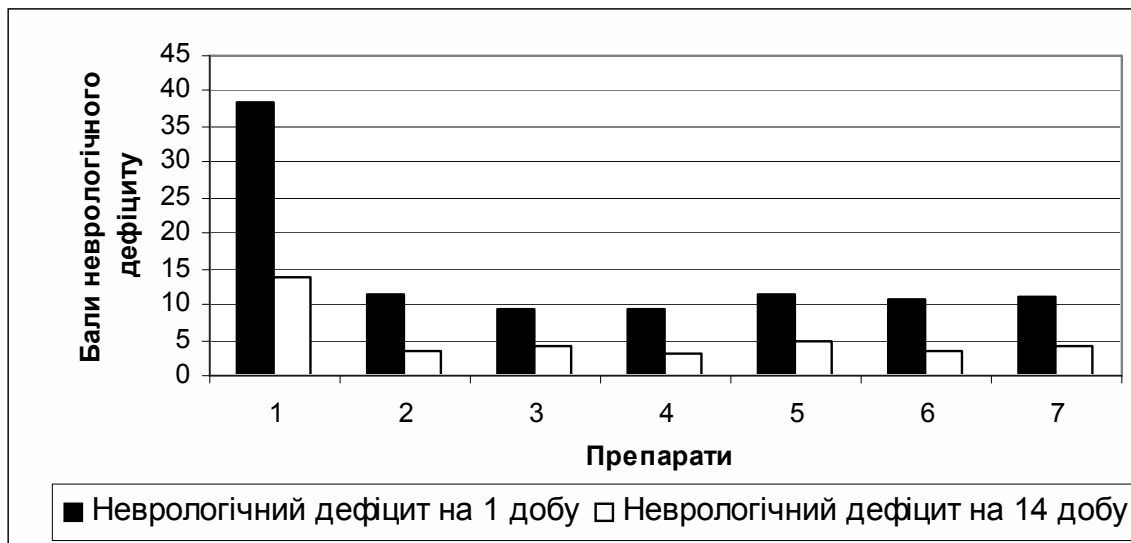


Рис. 5. Динаміка інтегрального показника неврологічного дефіциту (за шкалою Todd et al.) за умов експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): * – з показником модельної патології, нумерація груп, як на рисунку 1.

женням біотрансформації фосфатидилінозиту, частковим відновленням його вмісту, інгібуванням пероксидного окиснення ліпідів, підвищенням активності системи антиоксидативного захисту нейронів [2,13]. Вища ефективність ліпофлаводу в низькій дозі, порівняно з корвітином, може бути пов'язана з більшою мембранотропністю за рахунок ліпідного компонента цього препарату [11]. Подальші дослідження сприятимуть верифікації цих причин та механізмів дії препаратів кверцетину в умовах ЧМТ.

Висновок. Препарати кверцетину ліпофлаванон і корвітин виявляють максимальну церебропротективну активність у дозах відповідно 370 мг/кг (10 мг/кг за кверцетином) та 150 мг/кг (15 мг/кг за кверцетином) на моделі закритої тяжкої черепно-мозкової травми за критеріями більш швидкого відновлення функцій ЦНС, зменшення поведінкових порушень і неврологічного дефіциту, покращення фізичної витривалості та зниження летальності.

Література

1. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – 401 с.
2. Віничук С. М. Клінічне та біохімічне обґрунтування доцільності комплексного використання цераксону і корвітину в лікуванні гострого ішемічного інсульту / С. М. Віничук, М. М. Проколів, Г. С. Трепет // Міжнародний неврологічний журнал. – № 1(39). – 2011. – С. 81–91.
3. Интенсификация процессов липопероксидации и угнетения активности антирадикальных механизмов как однонаправленные патофизиологические механизмы повреждения мозга / Г. А. Волохова [и соавт.] // Ліки України. – 2009. – № 3. – С. 37–42.
4. Гацура В. В. Методы первично фармакологического исследования биологически активных веществ / В. В. Гацура. – М. : Медицина, 1974. – 143 с.
5. Ельський В. Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В. Н. Ельський, С. В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
6. Препарати кверцетину як церебропротектори при експериментальній черепно-мозковій травмі /

- С. О. Жиляев, С. Ю. Штриголь // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2010. – Т. 5. – № 4. – С. 100–103.
7. Курсов С. В. Интенсивная терапия у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой / С. В. Курсов, Н. В. Лизогуб, С. Н. Скороплет // Медицина неотложных состояний. – 2008. – № 2(15). – С. 44–49.
8. Новиков В. Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме / В. Е. Новиков // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Вып 2. – Т. 7. – С. 1500–1509.
9. Садовник О. В. Фармакотерапевтична ефективність корвітину при травматичному пошкодженні головного мозку: автореф. дис. ... канд. фармац. наук : спец: 14.03.05 – фармакологія / О. В. Садовник. – Харків, 2011. – 20 с.
10. Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротективну дію / В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур // Досягнення біології та медицини. – 2007. – № 2(10). – С. 55–57.
11. Чайковский Ю. Б. Ранняя восстановительная фармакотерапия травмы периферического нерва в экс-

перименте / Ю. Б. Чайковский, Е. В. Храпай // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9. – № 4. – С. 6–11.

12. Черний В. И. Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины / В. И. Черний // Здоров'я Ук-

раїни. – 2009. – тематичний номер (вересень). – С. 49–50.
13. Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance / J. Mark Davis, E. Angela Murphy // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vol. 0296. – P. 1071–1077.

ПРЕПАРАТЫ КВЕРЦЕТИНА КАК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРЫ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

С. А. Жилаев, С. Ю. Штриголь

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Резюме: изучено дозозависимое влияние препаратов кверцетина – липофлавона (липосомальная форма) и корвитина (водорастворимая форма) на течение тяжелой черепно-мозговой травмы в остром и отсроченном периодах. Установлено, что липофлавон в дозе 370 мг/кг (10 мг/кг по кверцетину) и корвитин 150 мг/кг (15 мг/кг по кверцетину) проявляют максимальную активность за счет снижения летальности, улучшения физической выносливости, уменьшения поведенческих нарушений и неврологического дефицита.

Ключевые слова: кверцетин, корвитин, липофлавон, церебропротекция, дозозависимость, черепно-мозговая травма.

QUERCETIN MEDICINES AS CEREBROPROTECTORS IN EXPERIMENTAL SEVERE CEREBRAL TRAUMA

S. O. Zhylyayev, S. Yu. Shtryhol

National Pharmaceutical University, Kharkiv

Summary: the dose-response effect of quercetin medicinal forms – lipoflavon (liposomal form) and corvitin (water-soluble form) in severe brain injury in the acute and delayed period were studied. It was established that a dose of lipoflavon 370 mg / kg (quercetin 10 mg / kg) and corvitin 150 mg / kg (quercetin 15 mg / kg) show maximum activity by reducing mortality, improving physical endurance and decreasing behavioural disorders and neurological deficit.

Key words: quercetin, corvitin, lipoflavon, protection of brain, dose dependence, craniocerebral injury.