

АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ РЕАЛІЗУЄ ЇХ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ

Дніпропетровська державна медична академія

Відомо, що ураження мозку, які служать основними мішенями для дії нейропротекторних препаратів, пов'язані з первинними розладами окисного, енергетичного та білкового метаболізму нервових клітин. Однією з найважливіших ланок у розвитку ішемічного ушкодження тканин мозку є окисний стрес. Головний мозок є високочутливим органом до вільнорадикального окиснення внаслідок того, що його мембранні структури багаті поліненасиченими жирними кислотами. У той же час у мозку, порівняно з іншими органами й тканинами, активність антиоксидантної системи нижча [1]. У нормі антиоксидантна система урівнює дії прооксидантної. В умовах ішемічного ушкодження рівновага зміщується у бік збільшення функцій останньої: відбувається нагромадження окиснених ліпідів і білків, що вміщують карбоніли й інші модифіковані групи, а також фрагменти окиснених нуклеотидів, що в кінцевому результаті призводить до загибелі клітини [2; 3]. Для корекції цих порушень застосовують багато лікарських засобів.

Сучасна концепція нейропротекції за умов гострого порушення мозкового кровотоку (ГПМК) спрямована на використання препаратів з комплексним впливом на кілька ланок патобіохімічного каскаду. Важливою властивістю сучасних церебропротекторів поряд із протиішемічною дією повинна бути

наявність антиоксидантного ефекту [4], тому найефективнішими нині вважають засоби з групи антиоксидантів і біофлавоноїдів, здатні інгібувати вільнорадикальні реакції, що активують процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та окисної модифікації білка (ОМБ). Характерним представником цієї найбільш вивченої групи біологічно-активних речовин є кверцетин. Особливої уваги заслуговують його антиоксидантні, протизапальні, імуномодуляторні, ноотропні та інші властивості на фоні дуже низької токсичності [5].

Тривалий час використання корисних фармакологічних властивостей кверцетину обмежувалося низькою біодоступністю, спричиною поганою розчинністю у біологічних рідинах організму. Для підвищення розчинності та біодоступності було створено нові лікарські форми: ліпосомальний кверцетин (препарат «Ліпофлавіон») і комплекс кверцетину з полівінілпіролідом (препарат «Корвітин»).

Метою даної роботи було експериментальне визначення впливу препаратів кверцетину (двох різних форм) на стан ПОЛ та ОМБ в умовах ГПМК як можливого механізму нейропротекторної дії.

Матеріали та методи дослідження

Під час досліджень використовували ліпосомальну форму

кверцетину «Ліпофлавіон» (виробництва «Біолек», Харків) і водорозчинну форму «Корвітин» (виробництва БХФЗ, Київ) дозою 5 мг/кг у перерахунку на кверцетин. Також вивчали препарат «Ліпін», який є «пустими» фосфатидилхоліновими ліпосомами.

Дослідження проводили на 50 білих щурах масою 180–220 г, поділених на 5 груп: 1-ша група — інтактні щури; 2-га — контрольна, тварини з ГПМК, яким вводили фізрозчин внутрішньоочеревинно; 3-тя — тварини з ГПМК, яким вводили «Ліпофлавіон»; 4-та — щури з ГПМК, які отримували «Корвітин»; 5-та — тварини з ГПМК, що одержували «Ліпін». Препарати вводили внутрішньоочеревинно зазначеними дозами щодня протягом 4 днів. Моделювали ГПМК у наркотизованих (етамінал-натрію 40 мг/кг) щурів шляхом білатеральної перев'язки загальних сонних артерій. Експериментальних тварин на 4-ту добу після операції декапітували під наркозом, виділяли головний мозок. Термін виведення тварин з експерименту, за даними літератури [6], вважається критичним періодом ГПМК, оскільки супроводжується найбільшими змінами у показниках оксидантно-антиоксидантного гомеостазу й енергетичного забезпечення в клітинах ішемізованого мозку. Для досліджень використовували лобні частки кори. Тканини мозку гомогенізували на холоді в сольовому ізо-

тонічному середовищі (0,15 М КСІ) при температурі +4 °С.

Інтенсивність ПОЛ визначали за вмістом початкових (дієнові кон'югати — ДК) та кінцевих (ТБК-активні — МДА) продуктів ліпідперекиснення [7; 8]. Стан антиоксидантної системи захисту організму в заданих умовах експерименту оцінювали за допомогою визначення активності ключових ферментів — супероксиддисмутази (СОД) і каталази [9; 10]. Показники ОМБ у тканинах головного мозку розраховували методом В. Halliwell [11] за вмістом альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і карбоксилфенілгідрозонів (КФГ).

Статистичну обробку даних проводили за параметричним t-критерієм Стьюдента за допомогою програми "Biostat" та MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Наші експериментальні дані показали, що ГПМК, спричинене білатеральною перев'язкою загальних сонних артерій, супроводжується значною активацією ПОЛ та ОМБ у клітинах головного мозку ішемізованих півкуль. Про це свідчить зростання концентрації продуктів процесів ПОЛ — ДК і МДА на 115,7 і 113,5 % відповідно, а також продуктів ОМБ — АФГ у 2,83 разу та КФГ — у 3,9 разу відносно інтактних тварин (табл. 1, 2).

Водночас на фоні активації процесів ПОЛ спостерігається зниження активності ферментів антиоксидантного захисту СОД і каталази — їх активність відносно інтактних тварин зменшується на 84,95 і 71,82 % ($P < 0,05$). Виявлені зміни в оксидантно-антиоксидантному гомеостазі в головному мозку при ГПМК збігаються з даними інших дослідників [6; 11; 12].

Експериментальна терапія ГПМК у щурів за допомогою досліджуваних препаратів спри-

Таблиця 1

Вплив ліпофлавану, ліпіну, корвітину на активність антиоксидантних ферментів і вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів у головному мозку тварин на 4-ту добу після гострого порушення мозкового кровоотоку

Група тварин	СОД, ум. од./мг білка/хв	Каталаза, мкат/мг білка/хв	ДК, мкм/г тканини	МДА, мкм/г тканини
Інтактні тварини	240,50±3,59	9,58±0,36	1,15±0,01	0,52±0,01
Тварини з ГПМК (контрольна група)	36,20±5,62**	2,70±0,10**	2,48±0,06**	1,11±0,06**
Тварини з ГПМК + ліпофлаван	143,90±3,31*	6,83±0,13*	1,46±0,01*	0,68±0,01*
Тварини з ГПМК + ліпін	68,50±3,70	3,28±0,19	2,02±0,04	0,96±0,02
Тварини з ГПМК + корвітин	119,30±1,71*	4,92±0,20	1,68±0,01*	0,78±0,01*

Примітка. В табл. 1 і 2: * — $P < 0,05$ відносно контролю; ** — $P < 0,05$ відносно інтактної групи.

Таблиця 2

Вплив препаратів кверцетину та ліпіну на окисну модифікацію білка в головному мозку тварин на 4-ту добу після гострого порушення мозкового кровообігу

Група тварин	Продукти ОМБ, ум. од./г білка	
	АФГ (270 нм)	КФГ (363 нм)
Інтактні тварини	5,93±0,29	7,71±0,3
Тварини з ГПМК (контрольна група)	16,8±0,6**	27,66±1,20**
Тварини з ГПМК + ліпофлаван	10,00±0,23*	11,83±0,39*
Тварини з ГПМК + ліпін	13,8±0,4	22,10±0,64
Тварини з ГПМК + корвітин	10,70±0,26*	13,50±0,72*

чинювала неоднакове пригнічення процесів ліпопероксидації.

Так, на фоні дії «Корвітину» на 4-ту добу експерименту відзначалося вірогідне зниження рівня первинних і кінцевих продуктів ПОЛ відповідно на 32,3 та 29,7 % відносно контрольної групи ($P < 0,05$). При цьому помітно зросла активність антиоксидантних ферментів СОД і каталази на 229,5 і 82,2 % відносно групи нелікованих тварин ($P < 0,05$). Паралельно з цим спостерігалось зменшення вмісту продуктів ОМБ на 36,3 % за показником АФГ і на 51,2 % за показником КФГ ($P < 0,05$).

Цікавим виявився вплив препарату «Ліпін» (з урахуванням того, що це лише «пусті» фосфатидилхолінові ліпосоми), а саме: антиоксидантний ефект. Під його впливом на 4-ту добу після моделювання ГПМК знизився вміст ДК на 18,5 % при підвищенні активності ферменту СОД на 89,2 % ($P < 0,05$), також відбулося зниження найбільш нейротоксичного продукту ОМБ — КФГ на 20,1 %.

Фармакологічна корекція ГПМК у тварин за допомогою «Ліпофлавану» на 4-ту добу спричинила пригнічення процесів ліпопероксидації та окисної мо-

дифікації білка (див. табл. 1, 2). Зареєстровано вірогідне зниження вмісту таких цитотоксичних продуктів, як ДК і МДА на 41,13 і 38,74 % ($P < 0,05$) відносно контрольної групи тварин, а також зменшення кількості АФГ і КФГ на 40,5 та 57,3 % ($P < 0,05$) відповідно. Позитивний вплив «Ліпофлавоу» на антиоксидантну систему головного мозку виражався підвищенням активності основних антиоксидантних ферментів: СОД у 3,9 разу та каталази у 2,5 разу (див. табл. 1).

Оцінюючи результати дослідження, можна зробити висновок про те, що препарати кверцетину та ліпін при 4-денному введенні в організм щурів із ГПМК проявляють антиоксидантні властивості. Про це свідчить їх здатність гальмувати в тканинах ішемізованих півкуль рівень продуктів ПОЛ та ОМБ при одночасному підвищенні активності ферментів антиоксидантної системи. При цьому препарат «Ліпофлавоу» діє більш ефективно, ніж «Корвітин» і «Ліпін». Здатність сповільнювати окисну модифікацію білкових макромолекул головного мозку, гальмувати процеси ліпопероксидації мембран нейронів і зменшувати ступінь інгібування активності фер-

ментів антиоксидантного захисту — це один із можливих механізмів нейропротекторної дії «Ліпофлавоу».

Висновки

1. Спричинене білатеральною перев'язкою загальних сонних артерій ГПМК супроводжується значною активацією ПОЛ та ОМБ у клітинах головного мозку ішемізованих півкуль.

2. Експериментальна терапія ГПМК препаратами кверцетину спричинила пригнічення процесів ПОЛ та ОМБ.

3. Препарати кверцетину проявляють виражені нейропротекторні властивості, проте більш ефективним є препарат «Ліпофлавоу».

ЛІТЕРАТУРА

1. Дубініна О. Ю. Роль окисного стресу при патологічних станах нервової системи // Мед. хімія. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 5-12.
2. Влияние афобазола на содержание продуктов свободнорадикального окисления и активность каталазы в условиях ишемии головного мозга / И. В. Силкина, Т. А. Зенина, С. Б. Середенин, Р. С. Мирзоян // Эксперим. и клин. фармакология. — 2006. — N 3. — С. 47-50.
3. Арушанян Э. Б. Нетрадиционный подход к оценке механизма специфического действия ноотропных средств

// Там же. — 2005. — Т. 68, № 2. — С. 59-67.

4. Бєлєнічєв І., Сидорова І. Лікування церебральної патології: нові можливості // Ліки України. — 2004. — № 10. — С. 107-108.

5. Василенко Е. О., Ярош О. К. Фармакокінетичний профіль ліпосомального кверцетину в мозковій тканині // Ліки. — 2006. — № 3-4. — С. 72-76.

6. Башикін І. М. Фармакологічна корекція обмінних процесів при ішемії головного мозку. Експериментально-клінічне дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 28 с.

7. Андрєєва Л. І., Кожемякин Л. А., Кишкун А. А. Модифікація метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 41-46.

8. Коган В. С., Орлов О. Н., Прилико Л. Л. Проблема анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов. — М.: Медицина, 1988. — 287 с.

9. Чевари С., Чаба И., Сеней Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и методы ее определения в биологическом материале // Лаб. дело. — 1988. — № 11. — С. 678-681.

10. Королюк М. А. Способ определения активности каталазы // Лаб. дело. — 1988. — № 1. — С. 16-19.

11. Halliwell B. Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases. — London: St. Lucia: OICA, 1999. — 410 p.

12. Болдырев А. А., Куклей М. Л. Свободные радикалы в нормальном и ишемизированном мозге // Нейрохирургия. — 1996. — Т. 13. — С. 271-278.

УДК 612.82:547.972.3:615.279

В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур

АНТИОКСИДАНТНА ВЛАСТИВІСТЬ ПРЕПАРАТІВ КВЕРЦЕТИНУ РЕАЛІЗУЄ ЇХ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНУ ДІЮ

Вивчався вплив препаратів кверцетину — «Ліпофлавоу» (ліпосомальна форма кверцетину), «Корвітину» (водорозчинна форма) і «Ліпін» на стан процесів ПОЛ і ОМБ в умовах гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Встановлено, що препарати кверцетину і ліпін при 4-денному введенні дозою 5 мг/кг (у перерахунку на кверцетин) при ГПМК мають антиоксидантні властивості: інгібують процеси ПОЛ і ОМБ при одночасному підвищенні активності ферментів антиоксидантного захисту. Найбільш виражений нейропротекторний ефект виявляє препарат «Ліпофлавоу».

Ключові слова: антиоксиданти, препарати кверцетину, нейропротекція, гостре порушення мозкового кровообігу, перекисне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білка.

UDC 612.82:547.972.3:615.279

V. Yu. Slesarchuk, V. Y. Mamchur

ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF QUERCETIN PREPARATIONS REALIZES THEIR CEREBRO-PROTECTIVE ACTION

Influencing of quercetin preparations — “Lipoflavone” (liposome form of quercetin), “Corvitine” (water-soluble form) and “Lipine” — at the processes of lipid peroxidation and protein oxidation modification in the conditions of acute violation of cerebral circulation was studied. It is set that quercetin preparations and lipine at 4-day introduction in the dose of 5 mg/kg (in account on Quercetine) at stroke shows antioxidative properties: the inhibition of lipid peroxidation and protein oxidation modification and promotion of antioxidative defense enzymes activity. The most expressed neuroprotective effect was rendered by preparation “Lipoflavone”.

Key words: antioxidants, quercetin preparations, neuroprotection, sharp violation of cerebral circulation of blood, lipid peroxidation, protein oxidation modification.