

18. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов : метод. рекомендации / уклад. : А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. — К. : ГФЦ, 2002. — 15 с.

19. Антиоксидантно-прооксидантный индекс сыворотки крови щурів з експериментальним стоматитом і його ко-

рекция зубными еликсирами / А. П. Левицкий, В. М. Почтар, О. А. Макаренко, Л. І. Грідіна // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 6. — С. 22-25.

20. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков : метод. рекомендации / сост. А. П. Ле-

вицкий, О. А. Макаренко, И. А. Селиванская [и др.]. — К. : ГФЦ МЗУ, 2007. — 23 с.

21. Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини / А. П. Левицкий, О. А. Макаренко, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна // Одеський медичний журнал. — 2006. — № 3. — С. 17-21.

УДК 617.7-005:616.1-085:612.085.1

І. М. Міхейцева

ВПЛИВ БІОФЛАВОНІДУ КВЕРЦЕТИНУ НА ОЧНИЙ КРОВООБІГ І ЗАГАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ЗДОРОВИХ ТВАРИН

ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії
ім. В. П. Філатова АМН України», Одеса

Патологія судинної системи ока вже тривалий час посідає провідне місце у світовій офтальмології. Для багатьох очних хвороб характерним є порушення регіонарного кровопостачання. Це патології судинної оболонки ока, різні ретинопатії, глаукома. У розпорядженні сучасної фармакології є великий арсенал вазоактивних засобів. Однак багато які з них мають значні побічні ефекти. Крім того, справляючи місцеву дію, препарати часто негативно впливають на загальну серцево-судинну систему або, навпаки, діючи як системні фактори, вони неефективні при місцевому застосуванні. А маючи на увазі думку, що око є досить автономним органом, місцеві впливи часто бувають ефективнішими, ніж системні [1].

Таким чином, пошук нових ефективних і безпечних засобів, які поліпшують трофіку очей і можуть бути застосовані місцево, є актуальною справою. Серед речовин, у яких нами передбачалися подібні властивості, нашу увагу привернули флавоноїди, а саме кверце-

тин — ключовий представник цього класу сполук [2]. Завдяки хімічній структурі молекули, кверцетин має широкий спектр впливу на живий організм. Разом з іншими, важливою властивістю кверцетину є його вазодилатуюча здатність, зумовлена кількома механізмами. По-перше, на рівні гладком'язових клітин судин кверцетин запобігає вазоконстрикції, порушуючи вхід кальцію до клітини [3; 4]. Крім того, надзвичайно важливою є здатність кверцетину підсилювати вивільнення ендотелієм потужного вазодилатуючого медіатора — оксиду азоту [5; 6]. Виступаючи в ролі «скавенджера» вільних радикалів, кверцетин перешкоджає різкому зниженню продукції NO [6; 7]. Крім того, кверцетин запобігає ушкодженню ендотелію судин ішемізованих ділянок і зменшує постішемичні порушення мікроциркуляції [4].

Для вивчення можливості кверцетину впливати на гемодинаміку ока нами була обрана водорозчинна форма кверцетину — препарат корвітин.

Метою цієї роботи було вивчення гемодинаміки ока на фоні контролю загального стану серцево-судинної системи при різних способах введення розчинної форми кверцетину — корвітину здоровим кролям.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження були проведені на 20 дорослих кролях масою 3–3,5 кг віком старше 2 років. Дослідження включало: вивчення гемодинамічних показників судин ока — реографічного коефіцієнта і відносного пульсового об'єму; вимірювання артеріального тиску й частоти серцевих скорочень; біомікроскопію переднього відділу ока. Розчин препарату кверцетину готували *ex tempore*: 5 або 10 мг сухого ліофілізованого порошку розчиняли в 0,5 мл фізіологічного розчину. Препарат застосовували у вигляді фракційних інстиляцій у кон'юнктивальний міхур, парабульбарних і внутрішньовенних ін'єкцій.

Фракційні інстиляції проводили так: по одній краплі в кож-



не око через кожні 5 хв протягом 30 хв. Внутрішньовенні вливання 0,5 мл 1%-го і 2%-го розчинів проводили повільно в крайову вену вуха. Парабульбарні ін'єкції виконували через шкіру нижньої повіки у парабульбарну клітковину по 0,25 мл 1%-го або 2%-го розчину під обидва ока.

Визначення досліджуваних параметрів проводили через 30 хв після закінчення інстиляцій, внутрішньовенних і парабульбарних ін'єкцій. При вивченні тривалості ефекту препарату вимірювання показників проводили через 30 хв, потім щогодини протягом 6 год.

Гемодинаміку ока вивчали методом реоофтальмографії за допомогою реографа Р4-02. Біомікроскопію очей тварин проводили за допомогою щільної лампи ЩЛ-56.

Усі дослідження на очах проводилися під епібульбарною анестезією 0,4%-м розчином інокаїну.

Артеріальний тиск вимірювали на вухах кролика апаратом Гранд-Ротшильда, що базується на принципі Ріва-Роччі.

Результати досліджень оброблені статистично з використанням пакета програм "Statistica".

Результати дослідження та їх обговорення

Однією із найцінніших властивостей у механізмі дії кверцетину є його здатність впливати на серцево-судинну систему, усуваючи ушкоджувальні ефекти ішемії, поліпшуючи мікроциркуляцію та кровотік у органах.

Нами був застосований метод фракційних інстиляцій з метою досягнення постійної концентрації препарату в капілярному руслі ока протягом більш тривалого часу. Оскільки основним механізмом дії корвітину на регіонарне кровопостачання є його здатність спричинювати утворення оксиду азо-

ту та через нього проявляти вазодилатуючу дію на судини, а молекула цієї сполуки має короткий термін життя, то такий спосіб місцевого застосування препарату є, на наш погляд, обґрунтованим.

Дослідження показали (таблиця), що інстиляції корвітину в кон'юнктивальний міхур вплинули на кровонаповнення судин ока. Закапування 1%-го розчину спричинювало збільшення реографічного коефіцієнта на 32 % через 30 хв після закінчення інстиляцій, відносного пульсового об'єму (PO) — на 33 %. Ефект впливу місцевого застосування корвітину виявився дозозалежним. Інстиляції 2%-го розчину ще більш істотно збільшували показники очної гемодинаміки — кровонаповнення судин ока RQ — на 45 %, PO — на 51 %.

Наступним способом місцевого застосування препарату були парабульбарні ін'єкції. Реографічний коефіцієнт при парабульбарному введенні 1%-го розчину препарату збільшувався на 24 %, а відносний PO — на 16 %. При збільшенні дози речовини з 5 до 10 мг (при введенні 2%-го розчину) посилення кровотоку в оці не було на-

стільки вираженим, як при інстиляціях препарату. Так, RQ збільшився на 29 %, PO — на 26 %.

При внутрішньовенному введенні 1%-го розчину реографічний коефіцієнт збільшувався на 18,5 %, відносний пульсовий об'єм — на 23 %. При внутрішньовенних ін'єкціях 2%-го розчину препарату RQ збільшувався на 24 %, PO — на 17 %. Таким чином, при внутрішньовенному введенні корвітину відзначене виражене, але значно менше, ніж при місцевому введенні, посилення кровопостачання в оці. Також нами не відмічено істотної різниці в ефективності впливу 1%-го і 2%-го розчинів на гемодинаміку ока при системному застосуванні.

Нами було проведено дослідження тривалості ефекту впливу розчинної форми кверцетину на гемодинаміку ока (за даними RQ) при місцевому та системному впливі. Ми порівнювали тривалість ефекту на реографічний коефіцієнт 2%-х інстиляцій і внутрішньовенних ін'єкцій препарату. При фракційних закапуваннях корвітину у кон'юнктивальний міхур ефект його позитивного впливу триває 5–6 год, тимчасом як при внут-

Таблиця
Реографічний коефіцієнт (RQ, %) і відносний пульсовий об'єм (PO, %) при інстиляціях у кон'юнктивальний міхур, парабульбарних і внутрішньовенних ін'єкціях корвітину експериментальним тваринам, $M \pm m$, $n=20$

Етапи дослідження	1%-й розчин		2%-й розчин	
	RQ, %	PO, %	RQ, %	PO, %
До інстиляцій	3,10±0,14	3,60±0,05	3,30±0,18	3,70±0,15
Після інстиляцій	4,10±0,17 P<0,001	4,80±0,12 P<0,001	4,80±0,21 P<0,001	5,60±0,27 P<0,001
До парабульбарних ін'єкцій	2,50±0,08	2,80±0,21	2,70±0,10	3,10±0,09
Після парабульбарних ін'єкцій	3,10±0,15 P<0,01	3,60±0,19 P<0,01	3,50±0,22 P<0,01	3,90±0,08 P<0,001
До внутрішньовенних ін'єкцій	2,70±0,06	3,00±0,09	2,90±0,08	3,30±0,14
Після внутрішньовенних ін'єкцій	3,20±0,07 P<0,001	3,70±0,11 P<0,001	3,50±0,19 P<0,01	4,10±0,10 P<0,001



рішньовенному введенні препарату посилення очного кровопостачання було досить короткочасним. Ефект тримався близько 1 год, а потім починав знижуватися.

Таким чином, можна констатувати, що препарат продемонстрував виражений позитивний ефект на очний кровотік при різних способах уведення. Найефективніша дія препарату відзначена при пролонгованих фракційних інстиляціях його у кон'юнктивальний міхур. При такому способі введення препарат безпосередньо впливає на капілярну сітку кон'юнктиви ока й інтенсивніше поліпшує мікроциркуляцію та регіонарне кровопостачання.

Наші дослідження не виявили вірогідної зміни артеріального тиску й частоти серцевих скорочень у експериментальних тварин як при місцевому, так і при системному введенні розчинної форми кверцетину. При внутрішньовенних ін'єкціях 2%-го розчину відзначена тенденція до незначного зниження артеріального тиску (на 7 %).

Деякі автори відзначали помірну гіпотензивну дію кверцетину за рахунок вироблення вазодилаторного фактора NO, а також інгібування синтезу ангіотензинперетворювального ферменту, а головним чином, за рахунок діуретичного ефекту, пов'язаного з підвищеною клубочковою фільтрацією [8]. Розробники корвітину, навпаки, не відзначали впливу внутрішньовенних ін'єкцій на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень [9].

Біомікроскопічні дослідження переднього відділу ока експериментальних тварин не виявили подразнювального впливу розчину корвітину при його місцевих інстиляціях. При огляді було відзначено, що після інстиляції в кон'юнктивальну порожнину 1%-го і 2%-го розчину препарату очі залишалися спо-

кійні. Кон'юнктива очних яблук і повік була блідо-рожева, ро́гівка залишалася прозорою, блискучою, передня камера була середньої глибини, зіниця правильної форми, рухлива.

Висновки

1. У роботі вперше показано істотний вплив розчинної форми кверцетину — корвітину на регіонарний очний кровообіг у тварин.

2. Кровотік в очах підсилювався при всіх вивчених шляхах уведення (внутрішньовенних і парабулбарних ін'єкціях, інстиляціях в око) корвітину, але найбільш ефективним і довготривалим цей вплив був при фракційних інстиляціях 2%-го розчину корвітину.

3. Місцеві інстиляції 1%-го і 2%-го розчину препарату не виявили подразнювальної дії на передній відділ ока.

4. Не відзначено істотного впливу препарату на артеріальний тиск і частоту серцевих скорочень у експериментальних тварин при жодному з вивчених способів уведення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Нестеров А. П.* Патогенез и проблемы патогенетического лечения глаукомы / А. П. Нестеров // Клиническая офтальмология. — 2003 — Т. 4, № 2. — С. 5-9.

2. *Чекман І. С.* Флавоноїди: клініко-фармакологічний аспект / І. С. Чекман // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 2. — С. 3-5.

3. *McKenna E.* Dissociation of phospholamban regulation of cardiac sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase by quercetin / E. McKenna, J. S. Smith, K. Coll // J/Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271, № 40. — P. 517-525.

4. *Zhukova A. V.* Role of eicosanoids in the postischemic shock development / A. V. Zhukova, V. F. Sadach // Pol. J. Pharmacol. — 1996. — Vol. 48, № 1. — P. 23-29.

5. *Пархоменко А. Н.* Эффективность внутривенной формы блокатора 5-липосигеназы кверцетина у больных с инфарктом миокарда и синдромом острой сердечной недостаточности: возможная связь с кор-

рекцией метаболизма оксида азота / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Український медичний часопис. — 2005. — Vol. 46, № 2. — С. 45-51.

6. *Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischemia-reperfusion injury an experimental study / Huk J., Brovkovich V., Nanobash V. J. [et al.] // Br. J. Surg. — 1998. — Vol. 85, N 8. — P. 1080-1085*

7. *Merfort J.* Radical scavenger activity of three flavanoid metabolites studied by inhibition of chemiluminescence in human PMNs / J. Merfort, J. Heimann, M. Weiss // Planta Med. — 1996. — Vol. 62, N 4. — P. 289-292.

8. *Османова Т. С.* Фармакологічна корекція дисгомеостатичних станів при гломерулонефриті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук / Т. С. Османова. — Х., 1995. — 31 с.

9. *Максютина Н. П.* Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях : метод. рекомендації / уклад. : Н. П. Максютина, О. О. Мойбенко, О. М. Пархоменко. — К., 2000. — 130 с.

