

## Препарати кверцетину як церебропротектори при експериментальній черепно-мозковій травмі

С.О.Жиляєв, С.Ю.Штриголь

Національний фармацевтичний університет  
Харків, Україна

Вивчався вплив препаратів кверцетину — ліпофлавонолу (ліпосомальна форма) та корвітину (водорозчинна форма) — на перебіг черепно-мозкової травми в гострому періоді. Встановлено, що обидва препарати в профілактичній дозі 10 мг/кг за кверцетином виявляють церебропротекторну активність, запобігаючи розвитку поведінкових порушень і неврологічного дефіциту, покращуючи фізичну витривалість.

**Ключові слова:** препарати кверцетину, корвітин, ліпофлавонол, церебропротекція, черепно-мозкова травма.

### ВСТУП

Останнім часом значно зростає поширеність усіх видів травматизму, особливо черепно-мозкової травми (ЧМТ). ЧМТ залишається основною причиною інвалідизації і смертності населення віком від 20 до 40-50 років [10, 11]. Тяжкі форми ізольованої ЧМТ зустрічаються в 40% випадків, смертність сягає від 30% до 50% хворих, а при поєднаній ЧМТ — 68% [9, 10]. У країнах СНД частота ЧМТ коливається в межах від 180 до 220 на 100 тис. населення. В США 230 тис. людей щороку госпіталізується в результаті ЧМТ і виживає, 50 тис. гине, а 80-90 тис. пацієнтів на тривалий термін втрачає працездатність [12]. Отже, актуальним є пошук препаратів, які будуть ефективні при ЧМТ. Головний мозок дуже чутливий до травматичного пошкодження завдяки його біохімічним характеристикам: значній кількості поліненасичених жирних кислот та нижчій порівняно з іншими тканинами активності антиоксидантної системи [7]. З урахуванням патогенезу ЧМТ, важливими ланками якого є церебральний вазоспазм і

активація пероксидного окислення ліпідів, можна вважати доцільним використання препаратів кверцетину [2, 3]. На фармацевтичному ринку України наявні водорозчинний препарат корвітин (містить кверцетин і полівінілпіролідон) і ліпосомальний препарат ліпофлавонол (містить кверцетин, лецитин і лактозу). Вони можуть чинити позитивний вплив на перебіг експериментального порушення мозкового кровообігу [8]. Проте відсутні дані щодо можливої ефективності препаратів кверцетину при ЧМТ.

Метою дослідження було визначення впливу препаратів кверцетину та їх компонентів (полівінілпіролідону (ПВП), що міститься у корвітині, та ліпосомального лецитину, що міститься в ліпофлавонолі) на перебіг гострої експериментальної травматичної хвороби мозку, а саме на рухову і дослідницьку активність, стан м'язового тону та координації рухів, фізичну витривалість при ЧМТ.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Використовували корвітин та ліпофлавонол у дозі 10 мг/кг у перерахунку на кверцетин. Ці препарати в дозі 5-10 мг/кг за кверцетином чинять органопротекторну дію при експериментальних ушкодженнях головного мозку [8, 9] та нирок [5]. Дослідження проводились на 25 білих самцях щурів масою 150-190 г. Препарати вводили в профілактичному режимі внутрішньоочеревинно. 1 група (модельна патологія) — тварини, яким вводили фізіологічний розчин в об'ємі 2 мл. Тваринам 2 групи вводили пірацетам у дозі 200 мг/кг. Тварини 3 групи отримували корвітин у дозі 100 мг/кг. Щурам 4 групи вводили ліпофлавонол у дозі 370 мг/кг. Щури 5 групи отримували ПВП у дозі 90 мг/кг, що відповідає його вмісту в 100 мг/кг корвітину. Тваринам 6 групи вводили ліпін у дозі 360 мг/кг (відповідає вмісту в 370 мг/кг ліпофлавонолу). Препарати вводили за 30 хв. до моделювання травми, яку

ТАБЛИЦЯ 1

**Вплив препаратів кверцетину та їх окремих компонентів на відновлення рухової активності щурів після нанесення черепно-мозкової травми (n=5)**

Показники	Моделльна патологія	Пірацетам	Корвітин	Ліпофлавон	ПВП	Ліпін
Час виходу з бокового положення, с	127±51,4	177±50,7	49,4±11,8 <sup>#</sup>	64,8±18,5	65,6±23,7	137±38,9
Час початку спонтанного пересування, с	186±62,3	221±53,3	70,8±21,5 <sup>#</sup>	107 ± 30,4	144±27,9	221±59,0
Час повного відновлення рухової активності, с	312±82,0	386±83,6	99,0±15,8 <sup>#*</sup>	183±35,0	296±59,7	337±60,9

**Примітка:** вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ): \* — з показником модельної патології, # — з показником групи пірацетаму.

відтворювали під легким ефірним наркозом, шляхом дозованого удару по тім'яно-потиличний ділянці вантажем масою 0,0495 кг з енергією 0,315 Дж [6]. До моделювання ЧМТ та через 24 год. після цього визначали поведінку тварини за тестом відкритого поля, фізичну витривалість у тесті плавання з навантаженням 10% від маси тіла, координацію рухів і м'язовий тонус за тестом стрижня, що обертається зі швидкістю 10 об./хв. [1]. Безпосередньо після нанесення ЧМТ у найгострішому періоді визначали час відновлення рухової активності. Показник неврологічного дефіциту розраховували за методом Todd et al. [6].

Статистичну обробку результатів виконували з використанням критерію t Стьюдента, парного критерію Вількоксона та кутового перетворення Фішера.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Загибелі тварин у жодній групі не спостерігалось. Як видно з табл. 1, пірацетам несподівано погіршував показники відновлення рухової активності, також у 2 (40%) тварин цієї групи спостерігалися клонічні судоми. Це вірогідно ( $p < 0,05$ ) відрізняє ефект пірацетаму від перебі-

ТАБЛИЦЯ 2

**Порівняльна характеристика впливу препаратів кверцетину та компонентів його лікарських форм на показники тесту відкритого поля при експериментальній черепно-мозковій травмі у щурів (n=5)**

Показники		Моделльна патологія	Пірацетам	Корвітин	Ліпофлавон	ПВП	Ліпін
Перетнуто квадратів	вих.	11±3,2	14±8,1	19,4±3,3	10±3,1	32,4±4	22±5,9
	через 24 год	4,0±2,8*	3,8±1,6*	9,0± 6,0	4,2±2,3*	5,0±0,7*	3,2±0,6*
	зміни	-64,7%	-48,6%	-29,2%	-50,0%	-70,0%	-75,0%
Вертикальних стійок	вих.	1,6±0,7	3,0±1,3	4,0±1,1	2,4±0,7	7,6±1,2	3,4±1,4
	через 24 год	1,2±0,4*	1,0±0,3	1,8±1,6	0,8±0,5*	0,8±0,4*	0,6±0,4*
	зміни	-25%	-66,6%	-45%	-66,6%	-89,5%	-82,35%
Обстежено отворів	вих.	6,8±2,2	7,0±3,2	9,6±2,7	10±2,5	14±2,6	9,6±3,5
	через 24 год	2,4±0,7	3,6±1,3	6,8±2,4	5,0±2,3*	4,2±1,2*	2,4±0,4
	зміни	-64,7%	-48,6%	-29,2%	-50,0%	-70,0%	-75,0%
Грумінг	вих.	0,8±0,4	0,8±0,4	1,2±0,7	1,6±0,7	2,8± 0,9	1,0±0,8
	через 24 год	0,8±0,4	0,4±0,4	1,0±0,5	0,6±0,6*	1,8± 1,1	1,0±0,8
	зміни	0%	-50%	-16,6%	-62,5 %	-35,7%	0%
Уринації та дефекації	вих.	0,7±0,3	0,5 ± 0,2	0,4±0,2	0,1±0,1	0,6±0,22	0,3±0,1
	через 24 год	0,4±0,2*	0,4 ± 0,2	1,7±0,7*	1,4±0,6*	0,4± 0,2	0,1±0,1*
	зміни	-42,8%	-20%	+325%	+1300%	-33,3%	-66,6%
Сума уринацій, дефекацій і грумінгу	вих.	0,7±0,2	0,6±0,2	0,67±0,3	0,53±0,3	1,3±0,4	0,5±0,3
	через 24 год	0,53±0,2	0,4±0,2	1,46±0,5	1,13±0,5	0,9±0,41	0,4±0,3*
	зміни	-27,4%	-33,3%	+17,9%	+113,2%	-35,3%	-24,5%
Сума всіх активностей	вих.	21,4±4,4	26±12,3	34,6±7,2	24,4±5,9	58±5,8	37±10,5
	через 24 год	9,2±4,8	9,6±3,2	22,0±9,7	13±4,4*	12,6±2,1	7,4±1,4*
	зміни	-58,9%	-64,6%	-41,3%	-45,1	-78,3%	-80,1%

**Примітки:** вих. — вихідний стан; \* — вірогідні відмінності з вихідним станом за критерієм Вількоксона ( $p < 0,05$ ).

ТАБЛИЦЯ 3

**Порівняльна динаміка фізичної витривалості (тест плавання з навантаженням) під впливом препаратів кверцетину в динаміці експериментальної ЧМТ (n=5)**

Показники		Модельна патологія	Пірацетам	Корвітин	Ліпофлавіон	ПВП	Ліпін
Тривалість плавання до виснаження, с	вих.	129±19,0	137±20,0	155±25,5	121±21,6	141±24,0	186±10,6
	через 24 год.	68,8±9,4 <sup>#</sup>	105±13,0 <sup>#</sup>	154±23,2 <sup>*</sup>	128±16,2 <sup>*</sup>	121±26,6	132±1,6 <sup>#</sup>
	зміни, %	-46,6	-24,1	-0,65	+5,15	-14,0	-8,7

**Примітки:** вих. — вихідний стан; вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ): \* — з показником модельної патології, # — з вихідним станом за критерієм Вілкоксона.

гу найгострішого періоду ЧМТ у будь-якій іншій групі, де подібних пароксизмів не було.

Корвітин достовірно скорочував час відновлення рухової активності на 61-68%. Йому поступався ліпофлавіон (скорочення становило 51-59%), але цей показник не сягав вірогідного рівня.

Показники дослідних тварин, яким вводили ПВП, дозволяють оцінити внесок цього компонента в ефективність корвітину. У цій групі порівняно з модельною патологією час виходу з бокового положення зменшився на 51,6%, час початку спонтанного пересування — лише на 22%, а час повного відновлення рухової активності скоротився лише на 5%. Отже, ПВП може сприятливо впливати на перебіг відновлення функціональної активності мозку, цей вплив більш виражений у початковій стадії даного процесу. Але переважна роль у реалізації церебропротекторного ефекту корвітину належить основній діючій речовині — кверцетину.

Як свідчать показники тварин групи ліпину, введення цього препарату не впливає на тривалість непритомного стану та відновлення рухової активності, яку порівняно з групою модельної патології було дещо подовжено. Ці дані доводять, що в найгострішому періоді саме корвітин у складі ліпофлавіону забезпечує позитивний ефект.

Табл. 2 демонструє динаміку показників тесту відкритого поля до нанесення та через 24 год. після нанесення ЧМТ. Корвітин забезпечив найменше погіршення таких показників:

горизонтальний компонент рухової активності (кількість перетнутих квадратів), дослідницька активність (кількість обстежених отворів) та сума всіх активностей. Ліпофлавіон продемонстрував дещо гірший результат. Пірацетам, ПВП і ліпін не покращували показники тесту відкритого поля. ПВП і ліпін навіть погіршували практично всі субтести (табл. 2). Це свідчить про те, що, як і в найгострішому періоді, провідну роль в інтегральному позитивному ефекті корвітину та ліпофлавіону відіграє саме кверцетин.

Щодо динаміки фізичної витривалості (табл. 3), найгірші результати спостерігалися у групі модельної патології. Пірацетам продемонстрував позитивний результат. Зовсім не погіршилась фізична витривалість тварин під впливом обох препаратів кверцетину, тобто вони виявили актопротекторну активність. На відміну від стану психічних функцій, що їх вивчено за тестом відкритого поля (табл. 2), ПВП і ліпін зробили певний внесок у покращення фізичної витривалості під впливом корвітину та ліпофлавіону, оскільки значно збільшили час плавання в гострому періоді ЧМТ.

Результати тесту стрижня, що обертається (табл. 4), свідчать, що м'язовий тонус і координація рухів були максимально збережені в групах корвітину, ліпофлавіону та ліпину. Пірацетам і ПВП дещо покращували досліджувані показники відносно групи модельної патології. Ці дані майже співпадають з результатами «суміжного за сенсом» тесту плавання за винятком ефекту ліпину.

ТАБЛИЦЯ 4

**Порівняльна динаміка стану координації рухів (тест стрижня, що обертається) під впливом препаратів кверцетину в умовах експериментальної ЧМТ (n=5)**

Показники		Модельна патологія	Пірацетам	Корвітин	Ліпофлавіон	ПВП	Ліпін
Час утримання на стрижні, с	вих.	68,8±14,3	54,4±12,1	74,4±13,9	132±46,2	200±55,5	146±31,3
	через 24 год.	46,6±15,5 <sup>#</sup>	44,0±12,5 <sup>#</sup>	72,0±9,02	120±52,8	153±47,8	158±51,7 <sup>#</sup>
	зміни, %	-32,3	-19,1	-3,22	-9,24	-23,7	+7,79

**Примітки:** вих. — вихідний стан; # — вірогідні відмінності з вихідним станом за критерієм Вілкоксона ( $p < 0,05$ )

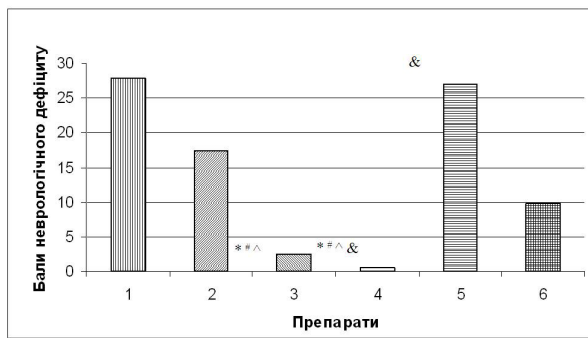


Рис. 1. Інтегральний показник неврологічного дефіциту (за шкалою Todd et al.) за умов черепно-мозкової травми. 1 — модельна патологія; 2 — пірацетам; 3 — корвітин; 4 — ліпофлавіон; 5 — ПВП; 6 — ліпін. Вірогідні відмінності ( $p < 0,05$ ): \* — з показником модельної патології; # — з показником групи пірацетаму; ^ — з показником групи ПВП; & — з показником групи ліпіну.

За інтегральним показником неврологічного дефіциту (рис. 1) корвітин і ліпофлавіон виявили найкращі результати, за якими вірогідно перевершували пірацетам і відповідні допоміжні речовини, які входять до їх складу. Ліпін вірогідно зменшував неврологічний дефіцит відносно показників групи модельної патології. Ефект пірацетаму був незначним і недостовірним. ПВП зовсім не зменшував неврологічний дефіцит. Ці дані свідчать, що інтегральний церебропротекторний ефект обох препаратів реалізується переважно завдяки кверцетину. Ліпосомальний фосфатидилхолін, що є мембранопротектором, імовірно, бере участь у реалізації церебропротекторної дії ліпофлавіону, оскільки ліпін («порожні ліпосоми») здатен зменшувати неврологічний дефіцит.

Щодо відмінностей між двома препаратами кверцетину, вони виявляються переважно в найгострішому періоді ЧМТ, коли корвітин забезпечує більш швидке відновлення рухової активності. Причини цих відмінностей потребують подальшого вивчення.

Отже, у результаті експерименту встановлено церебропротекторну дію двох препаратів кверцетину (корвітину та ліпофлавіону) на моделі ЧМТ. Подальші дослідження будуть сприяти з'ясуванню механізмів даного ефекту. Вони можуть бути пов'язані з антиоксидантними, як це показано в умовах церебральної ішемії [9], і вазотропними властивостями, впливом на обмін нейромедіаторів та ін. Важливе значення може мати також покращення детоксикаційної функції під впливом препаратів кверцетину. Наприклад, корвітин модифікує реакції I і II фаз біотрансформації в умовах експериментальної ЧМТ, імовірно, шляхом протекторного впливу на оксидоредуктази змішаної функції, що входять до складу моно-

оксигеназної системи печінки, та усуває прояви синдрому посттравматичної ендогенної інтоксикації, про що свідчить зниження рівня молекул середньої маси в сироватці крові [8, 9].

## ВИСНОВОК

Препарати кверцетину (корвітин і ліпофлавіон) виявляють церебропротекторну активність на моделі закритої черепно-мозкової травми за критеріями більш швидкого відновлення функцій ЦНС, зменшення поведінкових порушень і неврологічного дефіциту, покращення фізичної витривалості.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. — М.: Высшая школа, 1991. — 401 с.
2. Ватутін М.Т., Гончаренко Т.С. Флавоноід кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання // Ліки. — 2005. — № 3-4. — С. 19-27.
3. Вигівська О.А., Завгородній М.І. та ін. Клініко-фармакологічні властивості флавоноїду кверцетину // Ліки. — 2004. — №1-2. — С. 8-12.
4. Гацура В.В. Методы первично фармакологического исследования биологически активных веществ. — М.: Медицина, 1974. — 143 с.
5. Горошко О.М. Лікувальні властивості ліпофлавіону і корвітину при експериментальній гострій нирковій недостатності: Автореф. дис. ... к.мед.н. — Х., 2009. — 20 с.
6. Ельський В.Н., Зяблицев С.В. Моделирование черепно-мозговой травмы. — Донецк: Новый мир, 2008. — 140 с.
7. Курсов С.В., Лизогуб Н.В., Скороплет С.Н. Интенсивная терапия у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Медицина неотложных состояний. — 2008. — №2. — С. 44-49.
8. Садовник О.В., Шевчук О.В., Лук'яничук В.Д. Вплив корвітину на параметри біохімічної детоксикації у тварин з механічною травмою головного мозку // Сучасні проблеми токсикології. — 2008. — №2. — С. 45-47.
9. Слесарчук В.Ю., Мамчур В.Й. Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротективну дію // Досягнення біології та медицини. — 2007. — №2 (10). — С. 55-57.
10. Царенко С.В., Крылов В.В. Интенсивная терапия заболеланий и поврежденный мозга // Неврологический журнал. — 2005. — №2. — С. 9-13.
11. Щагин Е.И. Современные возможности нейропротекции при острых нарушениях мозгового кровообращения и черепно-мозговой травме // Медицина неотложных состояний. — 2009. — №2 (21). — С. 40-48.
12. Bramlett H.M., Dalton W.D. Патолофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия // Медицина неотложных состояний. — 2006. — №5 (6). — С. 32-34.; №6(7). — С. 36-43.

**С.А.Жиляев, С.Ю.Штрыголь. Препараты кверцетина как церебропротекторы при экспериментальной черепно-мозговой травме. Харьков, Украина.**

**Ключевые слова:** препараты кверцетина, корвитин, липофлавоноид, церебропротекция, черепно-мозговая травма.

Изучалось влияние препаратов кверцетина — липофлавоноид (липосомальная форма) и корвитина (водорастворимая форма) — на течение черепно-мозговой травмы в остром периоде. Установлено, что оба препарата в профилактической дозе 10 мг/кг по кверцетину проявляют церебропротекторную активность, предотвращая развитие поведенческих нарушений и неврологического дефицита, улучшая физическую выносливость.

**S.O.Zhilyaev, S.Y.Shtrigol. Quercetin preparations as cerebral protectors in an experimental cranial-cerebral trauma. Kharkiv, Ukraine.**

**Key words:** quercetin preparations, corvutin, lipoflavon, brain trauma.

Influence of quercetin preparations — lipoflavon (liposome form) and corvutin (water-soluble form) on course of cranial-cerebral trauma in acute period of brain trauma have been studied. It is stated that both preparations of quercetin show their activity in prophylactic dose of 10 mg/kg (in equivalent to quercetin) show cerebroprotective activity, prevent the development of violation of behavior and neurological deficit, improving physical endurance.

Надійшла до редакції 31.08.2010 р.