

В. Ю. Слесарчук

Нейропротекторные свойства препаратов кверцетина

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Ключевые слова: кверцетин, липофлавон, корвитин, антиоксиданты, нейропротекторы

Сегодня в литературе появились важные и содержательные обзоры, посвященные последним исследованиям препаратов кверцетина и перспективности их применения для профилактики и лечения многих заболеваний. Из обобщенных литературных данных видно насколько широк спектр биохимических и фармакологических свойств флавоноида кверцетина [1–3].

Известно, что большинство агликонов флавоноидов и их гликозиды обладают мощным антиоксидантным эффектом. Кверцетин способен выполнять функции скавенджера супероксидного радикала, синглетного кислорода и участвовать в процессах ингибирования образования липидных гидропероксидных радикалов [3, 4]. Кверцетин, нейтрализуя агрессивные кислородсодержащие и нитрозильные радикалы, обрывая цепи свободнорадикальных реакций, способен приостанавливать многие патологические процессы в клетке, обеспечивать надежную защиту ее гомеостаза и полноценную жизнедеятельность организма в целом.

Известно, что продукты свободнорадикального окисления являются ключевыми агентами оксидативного стресса в клетке, приводящего к развитию многих патогенных ситуаций, а затем к возникновению заболеваний. Поэтому предупреждение образования радикалосодержащих веществ или их нейтрализация флавоноидами является важным залогом удачной терапии.

Кверцетин – модулятор активности ферментов. В основе биохимического и фармакологического эффектов кверцетина лежит избирательное ингибирующее действие относительно

множества важных ферментов клетки, что позволяет ставить его в ряд специфических биорегуляторов многих ферментных процессов [5, 6]. Это уникальное свойство кверцетина необходимо принимать во внимание, поскольку с его помощью возможно регулирование многих патологических нарушений, происходящих в отдельных клеточных структурах или в целом организме.

Ингибирование кверцетином ферментов с АТФ-связывающими сайтами занимает особое место среди биохимических процессов. Такими, в большинстве случаев, являются протеинкиназы, митохондриальные АТФ-азы, миозин, Na^+/K^+ и Ca^{2+} плазматические АТФ-азы, топоизомераза II, АТФ-зависимые транспортные Р-гликопротеины (Р-рр – переносчики с высокой клеточной проницаемостью – Р-permeability) и Р-гликопротеины подгруппы MRP1 и 2 (multidrug resistant proteins) [7]. В этих случаях ингибирующее действие кверцетина, вероятно, обусловлено селективным связыванием его с активными АТФ-связывающими центрами ферментов, встроенными в мембрану. Высокая степень связывания и последующее ингибирование, по-видимому, предопределяются аффинностью подобного взаимодействия [7].

С другой стороны, кверцетин и, особенно его метаболиты, взаимодействуя с АТФ-зависимыми Р-гликопротеинами, участвуют в трансцеллюлярном переносе [8–10]. Последнее свидетельствует о том, что кверцетин и его метаболиты оказывают модулирующее действие на различные ферментные системы.

Ингибирование кверцетином протеинкиназ является весьма значимым фактором в регуляции клеточного деления и пролиферации. Его участие в

этих жизненно важных процессах клетки, от которых зависит ее развитие, протекание и/или исход многих патологических нарушений, свидетельствует о проявлении им множественных фармакологических свойств.

Особенности химического строения молекулы кверцетина определяют его способность ингибировать ферменты, отвечающие за различные окислительные реакции и процессы. Такими ферментами, в частности, являются липоксигеназы и циклооксигеназы, которые подвергают биотрансформации арахидоновую кислоту в такие биологически активные вещества, как лейкотриены и простагландины [11].

Ингибирование кверцетином липоксигеназ различных подтипов (ЛО-5, ЛО-12 и ЛО-15), участвующих в окислении арахидоновой кислоты, может быть использовано для коррекции многих патологических процессов [12].

Весьма чувствительной к действию кверцетина является ксантиноксидаза, фермент, катализирующий в организме реакцию окисления ксантина до мочевой кислоты. Известно, что ксантиноксидазный путь играет важную роль в окислительном повреждении тканей, так как в процессе работы этого фермента образуется значительное количество активных форм кислорода. Кверцетин ингибирует ксантиноксидазу, уменьшая окислительное повреждение органов и тканей [13].

Важным является взаимодействие кверцетина с цитохромом P450 (в частности с изоформами CYP 1A1, 1F2, 1B1, 3A4 и др.), в основе которого лежит высокоселективный механизм ингибирования функциональной активности изоформ цитохрома P450. Из литературных источников известна направленность путей регуляции кверцетином (через систему изоформ цитохрома P450) метаболических превращений лекарственных препаратов и ксенобиотиков [3, 13].

Результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo*, приведенные в научной литературе, свидетельствуют о выраженном ингибирующем действии кверцетина на ряд жизненно важных ферментов клетки. Это

позволяет оценить наиболее значимые фармакологические свойства кверцетина и прогнозировать его новые возможности как лекарственного средства.

Нейротропная активность кверцетина. Распространенность церебральных патологий занимает особое место среди причин заболеваемости, смертности, длительной нетрудоспособности человека, снижения его интеллектуального потенциала. Патогенез и клиническая картина церебральных патологий достаточно разнообразная. Однако все эти заболевания объединяет неспецифический стрессорный компонент, который проявляется в интенсификации процессов свободно-радикального окисления (СРО) и гиперпродукции активных форм кислорода (АФК) биоэнергетическими и нейрохимическими системами головного мозга. АФК в условиях антиоксидантной недостаточности приводят к окислительной модификации липидов, белков и нуклеиновых кислот. Избыток АФК выступает как причина деструкции мембран, нарушения проницаемости барьеров, гибели клеток мозга, расширения зоны некроза. В связи с этим, применение препаратов с антиоксидантными свойствами для церебропротекции является патогенетически обоснованным.

Известно, что одно из самых распространенных заболеваний ЦНС – ишемические расстройства. Во время ишемии усиливается продукция свободных радикалов, что приводит к повреждению клеточных мембран и гибели клеток [14–17]. Пусковым механизмом ишемического каскада является энергетический дефицит, который в нейронах «включает» так называемый глутамат-кальциевый каскад, к стадии «индукции» которого относятся деполаризацию мембран, нарушения активного ионного транспорта и компенсаторный избыточный выброс возбуждающих нейротрансмиттеров (глутамата и аспартата) [17]. Нарушение АТФ-зависимого трансмембранного ионного транспорта приводит к уменьшению активности таких ферментов, как Na-K-АТФазы, Ca-Mg-АТФазы, к накоплению внутриклеточного кальция – основного триггера конечных механиз-

мов каскада (оксидантного стресса, дисбаланса цитокинов, локального воспаления, микроциркуляторных клеточных реакций) [14–17]. Таким образом, церебральная ишемия сопровождается активацией патобиохимических и молекулярных механизмов, обуславливающих структурно-морфологические изменения в нейронах, глии. Эффективным стратегическим направлением коррекции острой и хронической ишемии мозга является воздействие на различные звенья ишемического каскада.

В последние годы в терапии церебральных патологий большое внимание уделяется препаратам с мультимодальным действием. К таким препаратам относятся препараты флаваноида кверцетина. Они оказывают антиоксидантное, иммуномодулирующее, мембраностабилизирующее, кардиопротекторное, антигипоксическое и противовоспалительное действие, усиливают репаративные процессы. Многочисленные исследования последних лет подтвердили, что кверцетин обладает нейропротекторным действием при нейродегенеративных заболеваниях, а также в условиях ишемии головного мозга.

На модели экспериментального фототромбоза показано, что у крыс при внутрибрюшинном введении кверцетина (в дозе 7,5 мг/кг через 1 час после повреждения головного мозга, каждые 12 часов в течение 3 дней) снижается образование матриксной металлопротеиназы-9, индуцированное ишемией. Известно, что матриксные металлопротеиназы способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, опосредуя, таким образом, истончение межклеточного матрикса, лизис тканей, склерозирование. Показано также, что кверцетин снижает постишемическое увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера и отек мозга у крыс [13, 18].

Кверцетин купирует последствия хронической ишемии. В одном из исследований проводили моделирование хронической ишемии мозга у крыс путем окклюзии сонных артерий. Внутрибрюшинное введение кверцетина (5 мг/кг) в течение 14 дней улучшило показатели обучаемости и памяти у

крыс в водном лабиринте Морриса. В электрофизиологических экспериментах обнаружено, что у ишемизированных крыс кверцетин уменьшает ингибирование долговременной потенциации (ДП). Известно, что ДП проявляется в усилении синаптической передачи между нейронами и, по мнению многих ученых, ДП в гиппокампе и в других структурах головного мозга является физиологической основой обучения и памяти. Таким образом, кверцетин способен снижать дефицит обучаемости у крыс, вызванных хронической ишемией [18].

Также показано [19], что введение кверцетина уменьшает когнитивный дефицит у недоношенных крысят с перинатальной церебральной ишемией-гипоксией, индуцированной черепно-мозговой травмой, за счет увеличения количества клеток-предшественников олигодендроцитов (OPCs) субвентрикулярной зоны.

На модели экспериментального эквивалента болезни Альцгеймера у мышей продемонстрировано, что кверцетин значительно и дозозависимо увеличивает пролиферацию и синаптогенез в нейронах гиппокампа (снижение этих показателей является одной из основных причин деменции при данной патологии). В данном исследовании было показано, что кверцетин усиливает фосфорилирование фактора транскрипции CREB (cyclic-AMP Response Element Binding Protein) и увеличивает уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF – brain-derived neurotrophic factor), что может являться механизмом, лежащим в основе увеличения нейронной пролиферации и синаптогенеза [18, 20].

Нарушение функционирования холинергической системы лежит в основе патогенеза болезни Альцгеймера, экспериментальное моделирование которой вызывают введением скополамина. Кверцетин (вводимый в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно) предотвращает амнезию у животных, вызванную скополамином. Это еще один факт, подтверждающий терапевтический эффект кверцетина при нейродегенеративных заболеваниях.

В другом исследовании [21] показано, что нейротоксичный тяжелый металл кадмий (2,5 мг/кг) вызывает нарушения памяти и оказывает анксиогенный эффект; снижает активность АХЭ в коре головного мозга и гиппокампе экспериментальных животных, снижает содержание глутатиона и активность глутатионредуктазы, увеличивает содержание основных нейротоксичных продуктов ПОЛ, изменяет активность Na^+ , K^+ -АТФ-азы. Введение кверцетина (внутрижелудочно в дозах 5, 25 или 50 мг/кг на протяжении 45 дней) полностью или частично предотвращает эффекты, индуцированные поступлением кадмия, что подтверждает его нейропротекторную роль [21].

Нейроантиоксидантный профиль препаратов кверцетина (Корвитина и Липофлавона). Существующие лекарственные формы препаратов кверцетина (гранулы, таблетки, порошок) являются достаточно эффективными при разных патологических состояниях. Однако терапевтический эффект от применения растворимых или инъекционных форм, конечно, проявляется значительно быстрее. Учитывая широкий спектр физиологической активности кверцетина, создание именно таких лекарственных форм имеет существенное значение.

Украинскими учеными была разработана и создана новая лекарственная форма – Корвитин – водорастворимый порошок для приготовления инъекций на основе синтетического модулятора растворимости поливинилпирролидона [14–16]. А на основе применения фосфатидилхолиновых липосом (ФЛ) был создан препарат «Липофлавон». Применение ФЛ, как транспортного средства, дало возможность вводить препарат непосредственно в кровь и благодаря проникновению через фосфолипидный бислой мембраны быстро доставлять его к клеткам-мишеням.

В результате проведенных доклинических исследований установлено, что Корвитин имеет достаточно низкие показатели всех видов токсичности, не обладает аллергенным и раздражающим действием при внутривенном введении. Также было установлено,

что для Корвитина характерен мощный антиоксидантный эффект, торможение активности мембранных ферментов, особенно липооксигеназы, активация или сохранение уровня оксида азота в поврежденных тканях и крови, а также протекция мембраносвязанных ферментов, корректирующих ионный, а именно, кальциевый гомеостаз в клетках.

Широкий спектр фармакологических свойств препарата «Корвитин» и, в первую очередь, его антиоксидантное, противовоспалительное, мембраностабилизирующее действие, которое предопределено ингибирующим влиянием на важные ферментные системы клетки, стали иницирующим фактором в дальнейшем изучении препарата [22].

В экспериментальных работах [23, 24] было выявлено, что Липофлавон в дозе 0,1 мг/кг при параневральном введении позитивно влияет на процессы регенерации нервных волокон при травматическом повреждении нерва. Увеличивается количество нервных волокон и активность регенерации. Терапевтический эффект Липофлавона объясняют тем, что липосомальная форма, как продукт нанотехнологических разработок, имеет высокую тропность к клеточным мембранам, а кверцетин, как антиоксидант, защищает нервные клетки от окислительного стресса, активирует эндогенные антиоксидантные системы защиты, снижает развитие воспалительного процесса и повышает рост нейритов. Это способствует процессам регенерации нервных волокон и может предотвратить развитие дегенеративных процессов на поздних этапах восстановления. Липосомальная форма кверцетина ускоряет прорастание и миелинизацию нервных волокон. Даже при коротких сроках введения (10 дней) Липофлавон оказывает выраженный нейропротекторный эффект [23–25].

Клинические исследования препарата «Липофлавон» показали, что он обладает способностью возобновлять сократительную активность миокарда и гладких мышц сосудов, нарушающуюся под действием пероксинитрита. Это позволило использовать его для кор-

рекции нарушений гемодинамики при реперфузионных повреждениях миокарда. Изучение клеточных механизмов действия Липофлавона показало, что мембранопротекторный эффект препарата обусловлен как антиоксидантным действием кверцетина и ФЛ, так и его прямым влиянием на ионную проницаемость плазматической мембраны миокардиальных клеток. Таким образом, Липофлавон имеет способность восстанавливать структуру клеточных мембран, которая делает его использование более эффективным.

В наших экспериментальных работах [2, 25, 26] была изучена церебропротекторная активность препаратов кверцетина (Корвитина и Липофлавона) в условиях острого иммобилизационного стресса (ОИС) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). ОНМК моделировали путем билатеральной перевязки общих сонных артерий у крыс. Препараты вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг в пересчете на кверцетин на протяжении 4 суток. В условиях сформированной церебральной ишемии применение Корвитина и Липофлавона оказывает церебропротекторное действие: препараты предупреждали гибель животных, существенно снижали развитие неврологического дефицита, восстанавливали показатели поведенческих реакций, позитивно влияли на память и когнитивные процессы [25, 26].

В условиях моделирования ОНМК к 4 суткам на фоне введения препаратов кверцетина регистрировали нормализацию биоэнергетических процессов в тканях головного мозга (увеличивался уровень АТФ и АДФ на фоне снижения АМФ); наблюдали уменьшение содержания лактата, который уменьшает риск развития лактат-ацидоза. Липофлавон эффективно снижает интенсивность свободнорадикальных процессов и реактивирует антиоксидантную систему ферментов (зарегистрировано достоверное снижение содержания цитотоксичных продуктов ПОЛ на фоне повышения активности основных антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы). Применение Липофлавона вызывало выраженное

угнетение процессов окислительной деструкции белка [25].

Сравнительный анализ церебропротекторной активности препаратов кверцетина по показателям структурных нарушений в сенсомоторной зоне фронтальной коры мозга обнаружил явное лидерство липосомальной формы кверцетина. Характер ее протекторного действия выражается в значительном увеличении количества нейронов, а также содержания в них РНК, уменьшении количества апоптотически и деструктивно измененных нейронов, повышении относительного количества выживших нейронов к числу апоптотических [25].

Экспериментальные исследования на модели ОИС показали, что профилактическое четырехдневное применение препаратов кверцетина в дозе 5 мг/кг предупреждало нарушения поведенческо-эмоциональной активности, а также процессов обучения у экспериментальных животных. Профилактическое применение препаратов кверцетина приводило к угнетению активности процессов ПОЛ и окислительной модификации белка (ОМБ) в различных отделах головного мозга (кора, гиппокамп, ствол), которые активировались на фоне ОИС. Экспериментальная терапия препаратами кверцетина вызывала снижение накопления нейротоксичных продуктов ОМБ (альдегид- и кетонфенилгидразонов), продуктов ПОЛ (содержание ТБК-реактантов), увеличивала активность антиоксидантных ферментов (СОД и каталазы) в структурах головного мозга. Применение Корвитина продемонстрировало наибольшую антиоксидантную активность в условиях моделирования ОИС: угнетение процессов липопероксидации и окислительной модификации белка во всех структурах головного мозга (особенно выраженным эффектом был в стволе) [25].

Механизм церебропротекторного действия препаратов кверцетина в условиях острого стресса и нарушения мозгового кровотока, вероятно, обусловлен их способностью ингибировать образование АФК, увеличивать активность антиоксидантных ферментов, положительно влиять на энергетиче-

ские процессы, что увеличивает возможность нейронов к выживанию и способствует сохранению когнитивных функций головного мозга.

В работах [27–30] была изучена сравнительная эффективность и механизмы действия препаратов «Корвитин» и «Липофлавон» (в дозах 10 и 15 мг/кг в пересчете на кверцетин) в условиях экспериментальной черепно-мозговой травмы (ЧМТ) различной степени тяжести, а также в комбинации с алкогольной интоксикацией. Показано, что Корвитин (15 мг/кг) способствует скорейшему восстановлению двигательной активности в посттравматическом периоде изолированной ЧМТ средней степени, также минимизирует посттравматические изменения поведения, физической выносливости, координации движений и неврологический дефицит. При травме тяжелой степени наиболее эффективным препаратом по критериям снижения летальности и совокупности выше перечисленных показателей является Липофлавон (10 мг/кг). Липофлавон (в дозе 15 мг/кг) оказался более эффективным при сочетании алкогольной интоксикации с ЧМТ тяжелой степени. Препарат минимизирует посттравматические изменения изученных показателей, способствует максимальному сохранению гистоструктуры головного мозга, целостности сосудов головного мозга, предотвращая нейродеструктивные и нейродегенеративные процессы в ЦНС. Оба препарата кверцетина предотвращают развитие депрессии, тревожности, когнитивных нарушений в посттравматиче-

ском периоде; ингибируют образование первичных продуктов ПОЛ, стимулируют энергетический обмен и нормализуют утилизацию глюкозы. Липофлавон более эффективно уменьшает посттравматический эндотоксикоз [28–30].

Таким образом, установленные нейропротекторные свойства препаратов кверцетина – Корвитина и Липофлавона, основанные на мультимодальном спектре фармакологических эффектов, открывают потенциальную возможность их применения в медицинской практике в группах больных с риском развития cerebrovasкулярных нарушений.

Анализируя большой объем экспериментальных данных о терапевтической эффективности препаратов кверцетина, можем предполагать, что молекулярный механизм действия основывается на их способности блокировать синтез лейкотриенов, простагландинов, простациклинов и тромбоксанов, останавливая многие патологические пути развития ишемических состояний мозга, корректируют множественные патофизиологические поражения глиальных структур. Но достоверный механизм фармакотерапевтического действия предстоит еще установить в дальнейших исследованиях.

Знания о фармакологических и потенциальных терапевтических свойствах кверцетина свидетельствуют о перспективах применения различных лекарственных форм этого флавоноида в медицинской практике.

1. Історія розробки препарату «Корвітин» – розчинної форми кверцетину / Н. Максютіна, Л. Пилипчук, Л. Безпалько, А. Шаламай // Вісник фармакології та фармації. – 2007. – № 5. – С. 31–38.
2. Слесарчук В. Ю. Церебропротекторні властивості водорозчинної та ліпосомальної форм кверцетину / В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур // Вісник фармакології та фармації. – 2010. – № 3. – С. 36–44.
3. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю. С. Тараховский, Ю. А. Ким, Б. С. Абдрашилов, Е. Н. Музафаров. – Пушино : Synchronbook, 2013. – 310 с.
4. Flavonoids as antioxidant agents: importance of their interaction with biomembranes / Saija A., Scalese M., Lanza M [et al.] // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – V. 19. – P. 481–486.
5. Кудринская В. А. Сорбционное концентрирование кверцетина и других флавоноидов и их определение различными методами: автореф. дис. на соискание научн. степени канд. хим. наук / В. А. Кудринская. – М., 2010. – 22 с.
6. Левицкий А. П. Роль полифенолов пищи в формировании местной неспецифической резистентности ротовой полости / А. П. Левицкий, О. Н. Воскресенский, С. В. Носийчук // Вісник стоматології. – 2005. – № 3. – С. 2–8.

7. Chow pharmacokinetics and modeling of quercetin and metabolites / Xiao Chen, Ophelia Q. P. Yin, Zhong Zuo, Moses S. S. // *Pharmac. Res.* – 2005. – V. 22, № 6. – P. 892–901.
8. Murata K. Antioxidative flavonoid quercetin: implication of intestinal absorption and metabolism / Murata K., Terao J. // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2003. – V. 417. – P. 12–17.
9. Youdim K. A. Flavonoids and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system / K. A. Youdim, B. Shukitt-Hale, J. A. Joseph // *Free Radical Biol. Med.* – 2004. – V. 37, № 11. – P. 1683–1693.
10. Liposomal quercetin efficiently suppresses growth of solid tumors in murine models / Yuan Z., Chen L., Fan L. [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – V. 12. – P. 3193–3199.
11. Барабой В. А. Биоантиоксиданты / В. А. Барабой. – К.: Книга плюс. – 2006. – 461 с.
12. Sadik C. D. Inhibition of 15-lipoxygenase by flavonoids: structure-activity relations and mode action / C. D. Sadik, H. Sies, T. Schewe // *Biochem Pharmacol.* – 2003. – V. 65. – P. 773–781.
13. Роговский В. С. Антиоксидантная и противовоспалительная активность производных дигидрокверцетина и их водорастворимых форм: дис. канд. мед. наук / В. С. Роговский. – М., 2013. – 137 с.
14. Виничук С. М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта / Виничук С. М., Прокопів М. М., Черенько Т. М. // *Український неврологічний журнал.* – 2010. – № 1. – С. 8–19.
15. Виничук С. М. Применение нового отечественного препарата «Корвитин в лечении острого ишемического инсульта / Виничук С. М. // *Практична ангіологія.* – 2010. – № 4 (33). – С. 12–19.
16. Вірстюк О. А. Клінічна ефективність комплексної терапії гострого ішемічного інсульту на тлі метаболічного синдрому із застосуванням препарату кверцетину «Корвітин» / Вірстюк О. А., Герасимчук Р. Д. // *Український неврологічний журнал.* – 2011. – № 3. – С. 18–29.
17. Кузнецова С. М. Клинические аспекты применения кверцетина у больных, перенесших ишемический инсульт / Кузнецова С. М., Егорова М. С., Скрипченко А. Г. // *Журн. неврологии им. Манковского.* – 2014. – Т. 2, № 3. – С. 34–40.
18. Роговский В. С. Антигипертензивная и нейропротекторная активность кверцетина и его производных / Роговский В. С., Шимановский Н. Л., Матюшин А. И. // *Журн. Экспериментальная и клиническая фармакология.* – 2012. – Т. 75. – № 9. – С. 37–41.
19. Quercetin improves hypoxia-ischemia induced cognitive deficits via promoting remyelination in neonatal rat / Qu X., Qi D., Dong F. [et al.] // *Brain Res.* – 2014. – № 1553. – P. 31–40.
20. Quercetin in hypoxia-induced oxidative stress: novel target for neuroprotection / A. K. Pandey, R. Patnaik, D. F. Muresanu [et al.] // *Int Rev Neurobiol.* – 2012. – V. 102. – P. 107–146.
21. Quercetin protects the impairment of memory and anxiogenic-like behavior in rats exposed to cadmium: Possible involvement of the acetylcholinesterase and Na(+),K(+)-ATPase activities / F. H. Abdalla, R. Schmatz, A. M. Cardoso [et al.] // *Physiol Behav.* – 2014. – № 135. – P. 152–167.
22. Никонов В. В. Нейропротективные возможности Корвитина для лечения острого ишемического инсульта (по материалам открытого рандомизированного исследования) [Электронный ресурс] / В. В. Никонов, И. Б. Савицкая // *Медицина неотложных состояний.* – 2010. – № 6. – Режим доступа: <http://urgent.mif-ua.com/archive/issue-15105/article-15123/>
23. Храпай Е. В. Липофлавоны повышают регенерацию нервных волокон в условиях экспериментальной модели травмы периферического нерва / Е. В. Храпай // *Актуальні проблеми сучасної медицини.* – 2010. – Т. 10, № 1 (29). – С. 116–120.
24. Neuroprotective role of nanoencapsulated quercetin in combating ischemia-reperfusion induced neuronal damage in young and aged rats / A. Ghosh, S. Sarkar, A. K. Mandal [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – V. 8, № 4. – P. e57735.
25. Слесарчук В. Ю. Церебропротекторні ефекти препаратів кверцетина: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / В. Ю. Слесарчук. – К., 2009. – 23 с.
26. Слесарчук В. Ю. Нейропротекторні ефекти препаратів кверцетину при гострому порушенні мозкового кровообігу в експерименті / В. Ю. Слесарчук, В. Й. Мамчур // *Одеський медичний журнал.* – 2008. – № 4. – С. 3–6.
27. Садовник О. В. Фармакотерапевтична ефективність корвітину при травматичному пошкодженні головного мозку: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук / О. В. Садовник. – Харків, 2011. – 20 с.
28. Жилиев С. О. Экспериментальное исследование влияния корвитина и липофлавона на показатели прооксидантно-антиоксидантного баланса и эндогенной интоксикации при черепно-мозговой травме / С. А. Жилиев, С. Ю. Штрыголь // *Научные ведомости Белгородского государственного университета.* – 2013. – № 18 (161). – С. 146–151.
29. Жилиев С. О. Церебропротективна активність корвітину та ліпофлавоноу при комбінації гострої алкогольної інтоксикації та черепно-мозкової травми в експерименті / С. О. Жилиев, С. Ю. Штрыголь // *Питання експериментальної та клінічної медицини.* – 2013. – Т. 1, Вип. 17. – С. 93–103.
30. Жилиев, С. Ю. Психотропні ефекти корвітину та ліпофлавоноу у щурів із тяжкою черепно-мозковою травмою / С. О. Жилиев, С. Ю. Штрыголь // *Український біофармацевтичний журнал.* – 2013. – № 1 (24). – С. 34–38.

В. Ю. Слесарчук

Нейропротекторные свойства препаратов кверцетина

В обзоре проведен анализ данных литературы и результатов собственных экспериментальных исследований, касающихся изучения нейропротекторных свойств кверцетина и его препаратов в разных лекарственных формах (водорастворимой и липосомальной). Знания о фармакологических и потенциальных терапевтических свойствах препаратов кверцетина свидетельствуют о перспективах применения его в медицинской практике.

Механизм действия препаратов кверцетина еще до конца не изучен. Но, учитывая принадлежность кверцетина к биофлавоноидам, можно предположить, что в основе действия лежит способность кверцетина тормозить гиперпродукцию АФК в нейрохимических и иммунных реакциях нейронов (экспрессия провоспалительных цитокинов, активность MAP-киназного каскада), увеличивать активность антиоксидантных ферментов, положительно влиять на энергетические процессы, что приводит к увеличению выживаемости нейронов и сохранению когнитивных функций головного мозга. Препараты кверцетина имеют множественные эффекты на клетку и могут одновременно влиять на несколько звеньев патобиохимического каскада, который возникает при ишемических и стрессовых повреждениях головного мозга.

Ключевые слова: кверцетин, липофлавоноид, корвитин, антиоксиданты, нейропротекторы

В. Ю. Слесарчук

Нейропротекторні властивості препаратів кверцетину

У даній роботі проведено аналіз даних літератури та результатів власних експериментальних досліджень, що стосуються вивчення нейропротекторних властивостей кверцетину та його препаратів у різних лікарських формах (водорозчинної та ліпосомальної). Знання про фармакологічні та потенційні терапевтичні властивості кверцетину свідчать про перспективи застосування різних лікарських форм цього біофлавоноїду в медичній практиці.

Механізм дії препаратів кверцетину ще не повністю вивчено. Але, враховуючи приналежність кверцетину до біофлавоноїдів, можна припустити, що в основі дії препаратів кверцетину лежить їхня здатність гальмувати гіперпродукцію АФК нейрохімічними й імунними реакціями нейронів (експресія прозапальних цитокинів, активність MAP-кіназного каскаду), збільшувати активність антиоксидантних ферментів, позитивно впливати на енергетичні процеси, що збільшує можливість нейронів до виживання та сприяє збереженню когнітивних функцій головного мозку. Препарати кверцетину мають численні ефекти на клітину та можуть одночасно впливати на декілька ланок патобиохімічного каскаду, який виникає при ішемічних і стресових пошкодженнях головного мозку.

Ключові слова: кверцетин, ліпофлавоноїд, корвітин, антиоксиданти, нейропротектори

V. Yu. Slesarchuk

The neuroprotective properties of Quercetin containing preparations

In this review we have attempted to analyze the data of literature as well own experimental studies related to the research of neuroprotective effects of quercetin and its products in different official forms (soluble and liposomal). Well known data of the pharmacological properties and therapeutic potential of quercetin allow to suggest the perspectives of its use in medical practice.

Mechanism of action of quercetin have not yet been fully understood. But taking into account belonging quercetin to the bioflavonoids it can be assumed that the basis of its action due to its ability to inhibit the overproduction of ROS in the neurochemical and immune responses of neurons (the expression of pro-inflammatory cytokines, the activity of MAP - kinase cascade), to increase the activity of antioxidant enzymes, to affect on the energy processes positively which leads to increased neuronal survival and save of brain's cognitive functions. Quercetin and its formulations have multiple effects on cell and may simultaneously affect on several parts of pathobiochemical cascade that occurs in stress and ischemic brain damage.

Key words: Quercetin, Lipoflavon, Corvutin, antioxidants, neuroprotective drugs

Надійшла: 24.10.2014 р.

Контактна особа: Слесарчук Владлена Юріївна, кандидат біологічних наук, викладач, кафедра загальної та клінічної фармації, ДЗ «Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України», буд. 9, вул. Дзержинського, м. Дніпропетровськ, 49044. Тел.: +38 0 67 132 34 57.
Електронна пошта: vladaslesarchuk@rambler.ru