

УДК 616.831-001-092.9-085.273.53

С.О. Жилияєв, С.Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет

ПСИХОТРОПНІ ЕФЕКТИ КОРВІТИНУ ТА ЛІПОФЛАВОНУ У ЩУРІВ ІЗ ТЯЖКОЮ ЧЕРПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

Вивчено дозозалежний вплив препаратів кверцетину – водорозчинної форми (корвітину) та ліпосомальної форми (ліпофлакону) – на психічний стан щурів із моделлю черепно-мозкової травми тяжкого ступеня за критеріями когнітивних порушень, депресивності та тривожності. У посттравматичному періоді у групі контрольної патології та на тлі препарату порівняння пірацетаму спостерігається погіршення розумової діяльності у тесті екстраполяційного визволення та зростання депресивності, зростає час перебування в освітлених рукавах піднесеного хрестоподібного лабіринту та вегетативний супровід емоційних реакцій. Корвітин у дозах 100-150 мг/кг та ліпофлакон у дозі 370 мг/кг та особливо 555 мг/кг нормалізують усі досліджувані показники.

Ключові слова: корвітин, ліпофлакон, черепно-мозкова травма, психічні розлади.

ВСТУП

За даними ВООЗ кількість постраждалих із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) щорічно збільшується. Так, у 1990 р. у світі загинуло 5,1 млн. осіб, у 2020 р. за прогнозом кількість померлих зростає до 8,4 млн [4]. Летальність при ЧМТ тяжкого ступеня досягає 70 %. Наслідки травматичного пошкодження ЦНС призводять до зниження працездатності та інвалідизації та спостерігаються у 50-100 % випадків залежно від тяжкості травми [6, 9]. Посттравматичний період характеризується низкою психоневрологічних синдромів, провідними з яких є астенічний (64,7 %), ліквородинамічний (39,3 %), психопатологічний (26,8 %) та судомний (11,8 %). У 60 % випадків у потерпілих має місце поєднання двох, а у 10 % – трьох синдромів. При цьому у потерпілих спостерігаються труднощі при зосередженні уваги, вирішенні інтелектуальних завдань, характерна депресивна поведінка та тривожність. За думкою фахівців розвиток та структура неврологічних синдромів залежить від строків та якості медичної допомоги у гострому періоді [6, 10]. Але сучасна терапія травматичного пошкодження головного мозку характеризується відсутністю препаратів із доведеною ефективністю при ЧМТ, що й підтверджується показниками летальності та чисельними ускладненнями [11, 14]. Сучасна концепція церебропротекції ґрунтується на використанні великої кількості пре-

паратів, завдяки чому досягається комплексний вплив на вторинне пошкодження структур головного мозку, основою якого є патобіохімічний каскад з утворенням вільних радикалів внаслідок ішемії нервової тканини [13]. Таким чином, одним із перспективних напрямків є використання препаратів, що поєднують протиішемічний та антиоксидативний ефекти. У цьому аспекті є перспективними препарати кверцетину корвітин (водорозчинна форма) та ліпофлакон (ліпосомальна форма). Ці лікарські засоби вже використовуються при лікуванні ішемічного інсульту та інфаркту міокарда [2, 3]. У попередніх дослідженнях з'ясовано, що корвітин та ліпофлакон чинять дозозалежний церебропротекторний ефект при експериментальній тяжкій ЧМТ: знижують летальність і неврологічний дефіцит, покращують м'язовий тонус і фізичну витривалість, покращують енергетичний та пластичний обмін у головному мозку, перевершуючи відомий нейропротекторний препарат пірацетам [7, 8, 12]. Але залишається невідомим вплив цих препаратів на динаміку психоемоційного стану в умовах тяжкої черепно-мозкової травми.

Мета даної роботи – з'ясувати психотропний ефект обох препаратів кверцетину, саме вплив на когнітивні порушення, депресивність та тривожність в умовах експериментальної ЧМТ у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експеримент виконано на білих щурах-самцях масою 190-210 г. Дотримувались вимог біо-

© С.О. Жилияєв, С.Ю. Штриголь, 2013

етики відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» Київ (2001) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

Препарати вводили внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до моделювання ЧМТ важкого ступеня. Група № 1 – інтактні щури, № 2 – тварини з модельною патологією (МП); їм вводили 0,9 % розчин NaCl в об'ємі 2 мл. Щурам групи №3 вводили пірацетам (референс-препарат, ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця») у дозі 200 мг/кг, тваринам груп № 4 та № 5 – корвітин (ЗАТ «Біолік») у дозах відповідно 100 мг/кг та 150 мг/кг (еквівалентно 10 мг/кг та 15 мг/кг за кверцетином), щурам груп № 6 та № 7 – ліпофлавіон (ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ») у дозах відповідно 370 мг/кг і 555 мг/кг (еквівалентно 10 мг/кг та 15 мг/кг за кверцетином). ЧМТ важкого ступеня моделювали під легким ефірним наркозом шляхом дозованого удару по тім'яно-потиличній ділянці склепіння черепа вантажем масою 0,0667 кг з енергією 0,425 Дж [5]. Когнітивні порушення вивчали за тестом екстраполяційного визволення, визначаючи латентний час пірнання щура, якого вміщено до циліндру, край якого знаходиться під водою, що характеризує розумову діяльність тварин [1]. Депресивну поведінку досліджували за плавальним тестом Порсолта, визначаючи сумарний час нерухомого стану – маркер депресивності [17]. Тривожність щурів вивчали за поведінкою в хрестоподібному піднесеному лабіринті [15]. Ці показники досліджувалися до моделювання ЧМТ, через 24 години та на 14-ту добу після травмування. Для статистичної обробки використовували критерій Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Летальність у групі МП становила 28,6 % (2 тварини із 7), у групі пірацетаму – 14,3 % (1 тварина із 7). В інших групах загибелі не було.

На рис. 1 наведена динаміка когнітивних порушень при травматичному пошкодженні головного мозку. На 1-шу добу найбільше зростання часу визволення спостерігалось у групах модельної патології та пірацетаму і становило відповідно 58,4 % ($p < 0,05$ проти інтактного контролю) та 31,5 % у порівнянні з вихідним станом, що свідчить про погіршення розумової діяльності. У групах корвітину (100 мг/кг та 150 мг/кг) час визволення зростав на 13,3 % та 16,3 % відповідно. На тлі ліпофлавіону в дозах 370 мг/кг та 555 мг/кг час визволення збільшився лише на 15 та 13,4 %.

На 14-ту добу в групах модельної патології та пірацетаму спостерігалася негативна динаміка:

час визволення збільшився на 99,2 та 55,9 % відносно вихідного рівня. Дещо краще виконували завдання щури груп корвітину (100 та 150 мг/кг), у яких час виконання тесту зростав на 16 та 38,4 % відповідно. У групах ліпофлавіону на тлі дози 370 мг/кг зміни показника відносно вхідного стану становили +22 %, а на тлі дози 555 мг/кг він майже нормалізувався (+7,63 % до вихідного), що свідчить про найкращий стан розумової діяльності після ЧМТ.

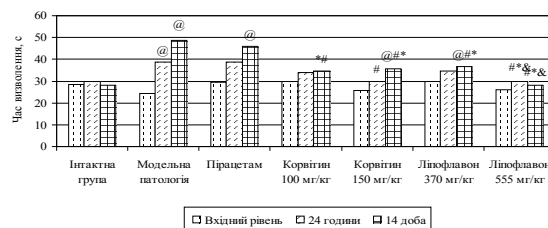


Рис. 1 Порівняльний вплив препаратів кверцетину на когнітивні порушення за тестом екстраполяційного визволення при експериментальній черепно-мозковій травмі важкого ступеня у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): @ – з групою інтактного контролю, # – з групою модельної патології, * – з групою пірацетаму, & – відносно ефекту нижчої дози препарату за кверцетином.

Результати вивчення впливу препаратів кверцетину на депресивну поведінку тварин за плавальним тестом Порсолта в умовах ЧМТ наведено на рис. 2.

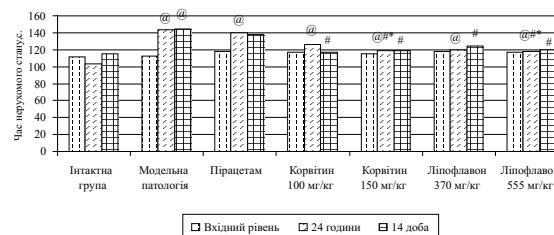


Рис. 2 Порівняльний вплив препаратів кверцетину на депресивну поведінку за тестом Порсолта при експериментальній черепно-мозковій травмі важкого ступеня у щурів. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): @ – з групою інтактного контролю, # – з групою модельної патології, * – з групою пірацетаму, & – відносно ефекту нижчої дози препарату за кверцетином

Найбільше зростання часу іммобілізації на 1-шу добу після ЧМТ зафіксовано у групах МП та пірацетаму; зміни відносно вихідного стану становили відповідно 27,2 та 18,9 % ($p < 0,05$ відносно інтактного контролю). Дещо кращі результати

тати отримано на тлі корвітину в дозах 100 та 150 мг/кг: зростання часу становило 7,5 та 3,6 % відповідно. Ще кращий ефект чинив ліпофлавіон (370 та 555 мг/кг): час нерухомості майже не змінився (+1,8 та +0,5 % відповідно). На 14-ту добу депресивний стан у групі МП зберігався: нерухомий стан перевищував вихідний рівень на 28,4 %, $p < 0,05$. У групі пірацетаму суттєва позитивна динаміка була відсутня (+17,1 %). На тлі обох доз корвітину час нерухомості зростав відносно вихідного лише на 0,34 та 3,13 % відповідно ($p < 0,05$ відносно МП). Під впливом ліпофлавіону в обох дозах показник практично залишився на вихідному рівні (+5,1 та +1,87 % відповідно, $p < 0,05$ відносно МП).

У табл. 1 наведено результати тесту піднесеного хрестоподібного лабіринту.

У групі МП та пірацетаму латентний період входу до темного рукава та час перебування в освітлених рукавах вірогідно зростали, що могло б свідчити про зменшення тривожності тварин із ЧМТ (на відміну від клінічного перебігу травматичної хвороби мозку у людини [6, 10]). Проте ця трактовка може бути неадекватною, оскільки тривожність у даному тесті вимірюється за рухо-

вими реакціями, а, як свідчать наші попередні дані, для модельної ЧМТ характерна значна рухова загальмованість [7]. Більш інформативним за даних умов може бути вегетативний супровід емоційних реакцій – кількість фекальних болюсів та уринацій, яка у групі МП прогресивно зростає, що через 2 тижні сягає 200 % до вихідного рівня ($p < 0,05$). Ці дані можна трактувати як зростання тривожності. Пірацетам дещо покращував досліджуваний показник у віддаленому періоді ЧМТ, а на тлі обох препаратів кверцетину всі показники тесту піднесеного хрестоподібного лабіринту наближалися до таких у інтактних тварин. Нормалізація вегетативних реакцій може бути розцінена як протитривожна дія [15].

Травматична хвороба головного мозку – це комплекс неврологічних та психічних порушень, що виникає у пізньому й віддаленому періодах ЧМТ та є наслідком дистрофічних, дегенеративних, атрофічних і рубцевих змін у мозковій тканині [9]. Розвиток психічних порушень пов'язаний у першу чергу з нейродеструктивними та нейродегенеративними процесами нервової тканини [6, 10]. Препаратам кверцетину природного походження на відміну від синте-

Таблиця 1

ВПЛИВ КОРВІТИНУ ТА ЛІПОФЛАВОНУ НА ТРИВОЖНІСТЬ ЩУРІВ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ В ТЕСТІ ПІДНЕСЕНОГО ХРЕСТОПОДІБНОГО ЛАБІРИНТУ (M±M; N=7)

Показник (за 5 хв)		Інтактна група	Черепно-мозкова травма					
			Модельна патологія	Пірацетам, 200 мг/кг	Корвітин, 100 мг/кг	Корвітин, 150 мг/кг	Ліпофлавіон, 370 мг/кг	Ліпофлавіон, 555 мг/кг
Латентний період входу в темний рукав, с	Вихідний	3,3±0,6	3,9±0,7	4,6±0,9	4,9±0,9	4,0±0,5	4,7±1,2	3,9±0,4
	1-ша доба	3,7±0,4	6,8±0,9@	10,8±2,3@	9,8±3,2	6,0±1,2	5,7±1,2	4,3±0,5#*
	14-та доба	3,0±0,4	9,0±1,4@	7,8±0,9@	5,3±0,8@#	3,6±0,4#*	4,0±0,3#*	4,7±0,71#*
Загальний час в освітлених рукавах, с	Вихідний	3,3±0,6	3,9±0,7	4,6±0,9	4,9±0,9	4,0±0,5	4,7±1,16	3,9±0,4
	1-ша доба	3,7±0,4	13,7±4,1@	16,3±2,7@	9,8±3,2	7,7±1,7@*	5,7±1,2*	4,3±0,5#*
	14-та доба	3,0±0,4	13,4±3,1@	7,8±0,9@	7,6±0,9@	3,6±0,4#*	3,4±0,3#*	4,7±0,7#*
Загальний час у темних рукавах, с	Вихідний	296,7±0,3	296,1±0,7	295,4±0,9	295,1±0,8	296,0±0,7	295,3±1,2	296,1±0,4
	1-ша доба	296,3±0,4	286,3±4,1@	283,7±2,7@	290,2±3,0	292,3±1,7@*	294,3±1,2*	295,7±0,5#*
	14-та доба	297,0±0,4	286,6±3,1@	292,2±0,9@	292,4±0,9@	296,4±0,4#*	296,6±0,3#*	295,±0,7#*
Вегетативні реакції (болюси + уринації)	Вихідний	0,6±0,2	0,4±0,1	0,5±0,2	0,7±0,2	0,6±0,2	0,7±0,2	0,5±0,1
	1-ша доба	0,6±0,1	0,7±0,1	0,9±0,3	0,7±0,2	0,5±0,2	0,7±0,2	0,6±0,3
	14-та доба	0,5±0,2	1,2±0,2@	0,5±0,2#	0,4±0,1#	0,6±0,1#	0,6±0,1#	0,7±0,1

Примітка. Вірогідні відмінності ($p < 0,05$): @ – з інтактним контролем, # – із модельною патологією, * – із групою пірацетаму.

тичних флавоноїдів (6-бромофлавонол і 6-бромо-3'-нітрофлавонол) не притаманна антидепресивна чи анкіолітична активність [16]. Імовірно, препарати кверцетину реалізують ноотропну, антидепресивну активність та зменшують емоційні реакції в умовах ЧМТ важкого ступеня перш за все завдяки запобіганню деструктивних процесів у травмованому головному мозку, стимуляції енергетичного та пластичного обміну [8]. Отримані результати підтверджують церебропротекторну активність обох препаратів кверцетину при важкій ЧМТ.

ВИСНОВКИ

1. Експериментальна ЧМТ важкого ступеня у щурів характеризується розвитком когнітивних та депресивних порушень, а також посиленням емоційних реакцій.
2. Пірацетам (200 мг/кг) на моделі важкої ЧМТ не покращує когнітивні функції, дещо зменшує прояви психічної депресії та вегетативний супровід емоційних реакцій при тривалому застосуванні.
3. Корвітин та особливо ліпофлавонол (15 мг/кг за кверцетином) як у гострому, так і у віддаленому періодах важкої ЧМТ значно покращують розумову діяльність тварин. Обидва препарати майже однаково редукують прояви депресивної поведінки та вегетативний супровід емоційних порушень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бондаренко Н.А. Избирательное влияние нейролептиков на дофаминзависимое нарушение поведения крыс в тесте экстраполяционного избавления / Н.А. Бондаренко // Бюл. эксп. биол. – 1990. – № 11. – С. 506-508.
2. Ватутін М.Т. Флавоноїд кверцетин: фармакологічні властивості та клінічне використання / М.Т. Ватутін, Т.С. Гончаренко // Ліки. – 2005. – № 3-4. – С. 19-27.
3. Віничук С.М. Клінічне та біохімічне обґрунтування доцільності комплексного використання цераксону і корвітину в лікуванні гострого ішемічного інсульту / С.М. Віничук, М.М. Прокопів, Г.С. Трепет // Междунар. неврол. журнал. – 2011. – № 1 (39). – С. 81-91.
4. Гарус А. Особенности диагностики и лечения в остром периоде ушиба головного мозга / А. Гарус // Ліки України. – 2004. – № 5. – С. 61-68.
5. Ельський В.Н. Моделирование черепно-мозговой травмы / В.Н. Ельський, С.В. Зяблицев. – Донецк : Новый мир, 2008. – 140 с.
6. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга

- и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.В. Коломенцев // Журнал неврологии и психиатрии. – 2009. – № 10. – С. 42-46.
7. Жилияев С.О. Препараты кверцетину как церебропротекторы при тяжелой черепно-мозговой травме в эксперименте / С.О. Жилияев, С.Ю. Штриголь // Фармацевтический часопис. – 2012. – № 2 (22). – С.125-130.
 8. Жилияев С.О. Церебропротективная эффективность препаратов кверцетину (корвітину та ліпофлавонолу) в умовах експериментальної важкої черепно-мозкової травми / С.О. Жилияев, С.Ю. Штриголь // Український вісник психоневрології. – 2012. – Т. 20, № 3 (72). – С. 95-96.
 9. Задорожна Б.В. Психоемоційні зміни при травматичній хворобі головного мозку / Б.В. Задорожна // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 1. – С.18-23.
 10. Одинак М.М. Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговой травм / М.М. Одинак, А.Ю. Емельянов // Военно-медицинский журнал. – 1998. – № 1. – С. 46-51.
 11. Сабиров Д.М. Нейропротекция при травматическом повреждении головного мозга / Д.М. Сабиров, М.Б. Краснекова // Вестник экстренной медицины. – 2009. – № 4. – С. 50-54.
 12. Садовник О.В. Фармакотерапевтична ефективність корвітину при травматичному пошкодженні головного мозку: автореф. дис. канд. фарм. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / О.В. Садовник. – Х., 2011. – 20 с.
 13. Черный В.И. Черепно-мозговая травма в аспекте доказательной медицины / В.И. Черный // Здоров'я України. – 2009. – Вересень. – С. 49-50.
 14. Эйдлин Е.Г. Некоторые аспекты формирования неврологических проявлений при черепно-мозговой травме (травматической болезни головного мозга) / Е.Г. Эйдлин // Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия. – 2006. – № 6/2(46). – С. 200-204.
 15. Alicia A.W. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents / A.W. Alicia, A.F. Cheryl // NATURE PROTOCOLS. – 2007. – Vol. 2, № 2. – P. 322-328.
 16. Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects therapeutic potential / K.R. Narayana, M.S. Reddy, M.R. Chaluvadi [at al.] // Indian journal of pharmacology. – 2001. – № 33. – P. 2-16.
 17. Porsolt R.D. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatment / R.D. Porsolt, M.L. Pichon, M. Jalfre // Nature. – 1977. – Vol. 266. – P. 730-732.

УДК 616.831–001–092.9–085.273.53

С.О. Жилыев, С.Ю. Штрыголь

**ПСИХОТРОПНИЙ ЕФФЕКТ КОРВИТИНА І ЛІПОФЛАВОНА
У КРИС С ТЯЖЕЛОЮ ЧЕРПНО-МОЗГОВОЮ ТРАВМОЮ**

Исучено дозозависимое влияние препаратов кверцетина – водорастворимой формы (корвитина) и липосомальной формы (липофлавона) – на психическое состояние крыс с моделью черепно-мозговой травмы тяжелой степени по критериям когнитивных нарушений, депрессивности и тревожности. В посттравматическом периоде в группе контрольной патологии и на фоне препарата сравнения пирасетама наблюдается ухудшение умственной деятельности в тесте экстраполяционного избавления и роста депрессивности: увеличивается время пребывания в освещенных рукавах возвышенного крестообразного лабиринта и вегетативное сопровождение эмоциональных реакций. Корвитин в дозах 100-150 мг/кг и липофлавоны в дозе 370 мг/кг и особенно 555 мг/кг нормализуют все исследуемые показатели.

Ключевые слова: корвитин, липофлавоны, черепно-мозговая травма, психические расстройства.

UDC 616.831-001-092.9-085.273.53

S.O. Zhilyayev, S.Yu. Shtrygol'

**PSYCHOTROPIC EFFECT OF CORVITIN AND LIPOFLAVON
IN RATS WITH SEVERE CRANIOCERBRAL TRAUMA**

The dose-dependent influence of quercetin – water-soluble form (corvitin) and liposomal form (lipoflavon) – on the mental state of rats with the model of severe craniocerbral trauma according to the criteria of cognitive impairments, depression and anxiety has been studied. In the posttraumatic period the worsening of mental activity in the test of extrapolation deliverance and growth of depression is observed in the control pathology group and against the background of piracetam – the drug of comparison: lengthening of the time in the illuminated arms of the elevated plus maze and vegetative maintenance of emotional reactions. Corvitin at doses of 100-150 mg/kg and lipoflavon at a dose of 370 mg/kg, and especially 555 mg/kg normalize all the studied parameters.

Key words: corvitin, lipoflavon, craniocerebral trauma, mental disorders.

Адреса для листування:
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.
Кафедра фармакології НФаУ
Тел.: (057)-706-30-69
E-mail: shtrygol@mail.ru

Надійшла до редакції:
14.01.2013