



С.О. Жилияев, С.Ю. Штриголь

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВ КОРВІТИНУ ТА ЛІПОФЛАВОНУ НА ПОКАЗНИКИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З МОДЕЛЛЮ ТЯЖКОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: черепно-мозкова травма, корвітин, ліпофлавіон, енергетичний метаболізм.

У гострому періоді тяжкої черепно-мозкової травми у щурів виникає гіперглікемія, у головному мозку зростає споживання глюкози, розвивається лактат-ацидоз, зменшується вміст АТФ. Пірацетам (200 мг/кг) не усуває гіперглікемію, нормалізує вміст інтермедіатів енергетичного обміну. Корвітин (100–150 мг/кг) усуває гіперглікемію, нормалізує вміст пірувату та лактату, значно збільшує вміст АТФ. Ліпофлавіон (370 мг/кг) нормалізує глікемію, підвищує вміст пірувату й лактату, поступаючись корвітину за впливом на АТФ. У дозі 555 мг/кг антигіперглікемічний ефект ліпофлавіону слабший. Результати пояснюють церебропротекторну дію препаратів кверцетину.

Сравнительный анализ влияния корвитина и липофлавона на показатели энергетического обмена в головном мозге крыс с моделью тяжелой черепно-мозговой травмы

С.А. Жилияев, С.Ю. Штриголь

В остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы у крыс возникает гипергликемия, в головном мозге возрастает потребление глюкозы, развивается лактат-ацидоз, снижается содержание АТФ. Пирацетам (200 мг/кг) не устраняет гипергликемию, нормализует уровень интермедиатов энергетического обмена. Корвитин (100–150 мг/кг) устраняет гипергликемию, нормализует содержание пирувата и лактата, значительно увеличивает уровень АТФ. Липофлавіон (370 мг/кг) нормализует гликемию, повышает содержание пирувата и лактата, уступая корвитину по влиянию на АТФ. В дозе 555 мг/кг антигипергликемический эффект липофлавона слабее. Результаты поясняют церебропротекторное действие препаратов кверцетина.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, корвитин, липофлавіон, энергетический метаболізм.

Comparative analysis of the influence of Corvitin and Lipoflavon on parameters of energy metabolism in the brain of rats with experimental severe craniocerebral trauma

S.A. Zhilyaev, S.Yu. Shtrigol

Hyperglycemia in rats develops in acute period of severe craniocerebral trauma: glucose consumption in rats' brain increases, lactic acidosis develops, and the content of ATP decreases. Piracetam (200 mg/kg) does not eliminate hyperglycaemia but normalizes the level of intermediates of energy metabolism. Corvitin (100–150 mg/kg) eliminates hyperglycemia, normalizes the pyruvic and lactic acids, significantly increases the level of ATP. Lipoflavon (370 mg/kg) normalizes the blood level of glucose, increases the concentration of pyruvic and lactic acids, but it is worse than corvitin in its influence on ATP. Antihyperglycemic effect of lipoflavon is weaker at a dose of 555 mg/kg. The results illustrate craniocerebral effect of quercetin preparations.

Key words: craniocerebral trauma, corvitin, lipoflavon, energy metabolism.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є найресповсюдженішим видом травматизму та основною причиною інвалідизації і смертності осіб віком 20–40 років, коли смертність від ЧМТ у 10 разів вище, ніж від серцево-судинних захворювань, і в 20 разів вище, ніж від злочинок новотвореннях [14]. На долю ЧМТ припадає 60% усіх випадків травм, а в структурі причин інвалідизації – 25–30% [8]. Кількість хворих з ЧМТ зростає: у 1990 р. у світі загинули 5,1 млн осіб, у 2020 р. за прогнозом кількість померлих зросте до 8,4 млн [4]. Це зумовлює актуальність пошуку нових підходів до лікування ЧМТ.

Механізм ЧМТ складається з первинного та вторинного пошкодження [18]. Первинне зумовлене коротким (мілісекунди) біомеханічним впливом, що призводить до контузії мозку з дифузним пошкодженням нейронів і білої речовини, розрив артерій і вен з множинними крововиливами. Будь-яких засобів корекції цієї ланки патогенезу не існує. Вторинне пошкодження розвивається за декілька хвилин або годин і є комплексом патологічних змін: ішемії, набухання та набряку головного мозку, внутрішньочерепних крововиливів, внутрішньочерепної гіпертензії. До чинників, що

посилюють вплив травми, належать гіпоксія, гіперкапнія, гіпотензія, анемія та стресорна гіперглікемія. Остання порушує проникність гемато-енцефалічного бар'єра, викликає зростання метаболічного ацидозу та збільшує об'єм вогнища контузії мозку. Гіперглікемія погіршує прогноз [9], а утилізація глюкози (основного субстрату церебрального енергетичного обміну) порушується внаслідок ішемії, що знижує утворення метаболічної енергії, сприяє накопиченню лактату, активує вільнорадикальне окислення, некроз та апоптоз нейронів.

У лікуванні ЧМТ перспективними є політропні препарати, що активізують енергетичний метаболізм і мають антиоксидантний ефект [16]. До них належать вітчизняні препарати кверцетину: водорозчинна форма – корвітин (кверцетин з полівінілпіролідом) і ліпосомальна – ліпофлавіон (кверцетин у фосфатидилхолінових ліпосомах), що завдяки багатовекторному механізму дії, підтвердженному в експерименті, успішно застосовуються при гіпоксичних ураженнях (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт тощо) [1,2,11].

Корвітин має позитивний ефект на моделі експериментальної ЧМТ легкого ступеня, що не супроводжується



деструкцією нервової тканини [10]. Показано, що корвітин і ліпофлавіон здійснюють дозозалежний церебропротекторний ефект при експериментальній тяжкій ЧМТ: знижують летальність і неврологічний дефіцит, покращують м'язовий тонус і фізичну витривалість, перевершуючи відомий нейропротекторний препарат пірацетам [7]. Але невідомий порівняльний вплив цих препаратів на показники обміну глюкози та церебрального енергетичного метаболізму при ЧМТ.

МЕТА РОБОТИ

З'ясувати дозозалежний вплив препаратів кверцетину (водорозчинного – корвітину; ліпосомального – ліпофлавіону) на вміст глюкози в крові та її споживання головним мозком, а також на показники енергетичного обміну в головному мозку щурів з моделлю тяжкої черепно-мозкової травми.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Експеримент виконано на білих щурах-самцях масою 180–220 г. Дотримувались вимог біоетики відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985).

Препарати вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до моделювання ЧМТ тяжкого ступеня. Група №1 – інтактні щури, яких для нівелювання умов досліду піддавали ефірному наркозу, №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, тваринами груп №4 і №5 – корвітин і ліпофлавіон у дозах відповідно 100 мг/кг та 370 мг/кг (еквівалентно 10 мг/кг за кверцетином), щурам груп №6 і №7 – корвітин (ЗАТ «Біолік») і ліпофлавіон (ЗАТ НВЦ «Боршаговський ХФЗ») у дозах відповідно 150 мг/кг і 555 мг/кг (еквівалентно 15 мг/кг за кверцетином). ЧМТ 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 [6]. Через добу після травми під тіопенталовим наркозом брали проби артеріальної крові з каротидного синусу та венозної з сагітального синусу шляхом пункції. У цільній крові визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом і розраховували артеріально-венозну різницю – маркер споживання глюкози головним мозком. Вилучали головний мозок, у гомогенаті якого визначали вміст молочної кислоти [15], піровиноградної кислоти [5], адензинтрифосфornoї кислоти [3]. Результати обробляли статистично за критерієм t Стьюдента за нормального розподілу та за критерієм Уайта у разі його відсутності.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 наведено зміни вмісту глюкози в крові при експериментальній тяжкій ЧМТ.

У щурів групи МП мала місце гіперглікемія: в артеріальній крові, що постачає головний мозок, вміст глюкози вірогідно зростав у середньому на 17,9%, у венозній крові, що відтікає від мозку, – на 12,9% (табл. 1). При цьому артеріо-венозна різниця вірогідно зростала майже вдвічі, що свідчить про зростання утилізації глюкози у головному мозку.

У групі пірацетаму концентрація глюкози в артеріальній і венозній крові майже не відрізнялась від такої у групі МП, артеріо-венозна різниця також виявилась достовірно збільшеною (табл. 1). На відміну від цього, на фоні корвітину в обох дозах і ліпофлавіону в дозі 370 мг/кг вміст глюкози в артеріальній і венозній крові не мав статистично значущих відмінностей з інтактним контролем і був вірогідно нижче, ніж у тварин груп МП і пірацетаму; крім того, відбувалась нормалізація артеріо-венозної різниці. На фоні ліпофлавіону в дозі 555 мг/кг вміст глюкози в артеріальній крові зростав відносно до інтактного контролю на 10,4% ($p < 0,05$), у венозній – на 9,6% ($p < 0,05$), що значно менше, ніж у групі МП, проте артеріо-венозна різниця залишалась у межах фізіологічної норми.

Тяжка ЧМТ викликала значні порушення енергетичного метаболізму у головному мозку щурів (табл. 2). У групі МП вміст лактату зріс у середньому на 19%, а вміст пірувату

Таблиця 1

Вплив препаратів кверцетину та пірацетаму на концентрацію глюкози в артеріальній і венозній крові церебрального басейну щурів з моделлю експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми

Показник		Інтактні щури (n=10)	Тяжка черепно-мозкова травма					
			Модельна патологія (n=10)	Пірацетам, 200 мг/кг (n=10)	Корвітин, 100 мг/кг (n=10)	Ліпофлавіон, 370 мг/кг (n=10)	Корвітин, 150 мг/кг (n=10)	Ліпофлавіон, 555 мг/кг (n=10)
Вміст глюкози, ммоль/л	Артеріальна кров	6,7±0,1	7,9±0,1 †	7,9±0,3 †	6,2±0,3 †*	7,0±0,2†*§	6,9±0,1†*	7,4±0,3 †
	Венозна кров	6,2±0,1	7,0±0,1 †	6,9±0,2 †	6,0±0,3†*	6,4±0,2†	6,3±0,1†*	6,8±0,2 † §
	Артеріо-венозна різниця	0,5±0,1	0,9±0,1 †	0,8±0,1 †	0,4±0,04†*	0,5±0,1†*	0,6±0,1†*	0,6±0,1†

Примітки: n – кількість тварин у групі, вірогідні відмінності ($p < 0,05$): † – з групою інтактного контролю, ‡ – з групою модельної патології, * – з групою пірацетаму, § – з групою корвітину в еквівалентній за кверцетином дозі.



Вплив препаратів кверцетину та пірацетаму на вміст лактату, пірувату та АТФ у головному мозку щурів з тяжкою черепно-мозковою травмою

Показник	Інтактні щури (n=10)	Тяжка черепно-мозкова травма					
		Модельна патологія (n=10)	Пірацетам, 200 мг/кг (n=10)	Корвітин, 100 мг/кг (n = 10)	Ліпофлавон, 370 мг/кг (n = 10)	Корвітин, 150 мг/кг (n=10)	Ліпофлавон, 555 мг/кг (n=10)
Лактат, мкмоль/г	7,9±1,0	9,4±0,6	6,2±1,2‡	7,2±0,5‡	10,2±1,1*&	6,8±0,5‡	10,2±0,4 *§
Піру-ват, мкмоль/г	0,9±0,1	0,7±0,02†	0,6±0,1	0,8±0,1 ‡	1,1± 0,1‡*	0,69±0,04	1,0±0,04 ‡*§
Лактат / піруват	10,8± 1,7	16,7±1,9 †	9,6±0,5‡	8,6±0,5 ‡	9,6±0,2 ‡	9,8±0,2 ‡	9,5±0,3 ‡
АТФ, мкмоль/г	2,7±0,2	2,2±0,3†	2,7±0,2	4,1±0,5‡†*	3,2±0,1‡	4,4±0,3‡†*	3,7±0,2‡† *

Примітки: АТФ – аденозинтрифосфорна кислота, n – кількість тварин у групі, вірогідні відмінності (p<0,05): † – з групою інтактного контролю, ‡ – з групою модельної патології, * – з групою пірацетаму, § – з показниками груп корвітину в еквівалентній за кверцетином дозі.

зменшився на 25,6% (p<0,05). При цьому коефіцієнт лактат/піруват збільшився на 54,6% (p<0,05), вміст АТФ знизився на 19,1% (p<0,05), що віддзеркалює погіршення постачання головному мозку киснем.

Пірацетам нормалізував вміст молочної кислоти, а також співвідношення лактат/піруват і вміст АТФ у головному мозку травмованих тварин (табл. 2). На фоні застосування корвітину (100 мг/кг) зміни були аналогічними за винятком значного збільшення рівня АТФ (на 51,7%, p<0,02 проти інтактного контролю та на 87,5%, p<0,01 відносно групи МП). Під впливом більшої дози корвітину (150 мг/кг) відбувались подібні зміни вмісту інтермедіатів енергетичного обміну, а рівень АТФ зростав ще більше – на 64,8% проти інтактного контролю (p<0,001) та на 103,7% відносно групи МП (p<0,001).

Як видно з таблиці 2, ліпофлавон в обох дозах збільшував вміст молочної кислоти у мозку (на 29,1% і 8,5% відповідно порівняно з інтактним контролем та показником групи МП, що не сягало вірогідного рівня) та піровиноградної кислоти (невірогідно на 11,1–22,2% проти інтактного контролю та на 49,3–64,2% відносно до показника МП, p<0,001). Коефіцієнт лактат/піруват знаходився у межах фізіологічної норми (9,5–9,6) і був достовірно нижче, ніж у групі МП (p<0,01). Вміст АТФ збільшувався на 18,4–38,6% порівняно з показником групи інтактного контролю (p<0,05), причому на фоні вищої дози ліпофлавоу це зростання було вірогідно більшим, ніж на фоні дози 370 мг/кг (p<0,05).

Обидва препарати кверцетину мали антигіперглікемічний ефект при тяжкій ЧМТ. Його механізм може бути пов'язаний з впливом на реактивність клітинних рецепторів до інсуліну, але не на секрецію інсуліну [10,12]. Отже, використання кверцетину дозволяє нормалізувати вуглеводний обмін, особливо у випадку використання комплексу з полівінілпіролідом (корвітин). Ліпосоми, що містять кверцетин з фосфатидилхоліном (ліпофлавон), сприяють менш виразному антигіперглікемічному ефекту цього препарату.

Хоча за тяжкої ЧМТ зростає споживання глюкози тканинами головного мозку, про що свідчить зростання

артеріо-венозної різниці вмісту глюкози в сонній артерії та сагітальному синусі у групі МП, ефективність енергетичного обміну зменшується, очевидно, завдяки розвитку лактат-ацидозу в умовах гіпоксії.

Результатом цього є зменшення вмісту АТФ у головному мозку. Пірацетам усуває лактат-ацидоз і нормалізує вміст АТФ шляхом активації пентозофосфатного та гексофосфатного циклів, відновлення потенціалу мембрани мітохондрій, що сприяє синтезу АТФ [13]. Корвітин має аналогічний ефект, причому вірогідно підвищує ефективність енергопродукції, навіть порівняно з інтактним контролем і пірацетамом, що можна пояснити здатністю кверцетину активувати ферменти дихального шляху [17]. Також для корвітину характерне запобігання розвитку вазоспазму, що реалізується завдяки підвищенню синтезу закису азоту, блокування кальцієвих каналів та інших механізмів [1]. Ефект ліпофлавоу якісно відрізняється від дії корвітину паралельним збільшенням вмісту молочної та піровиноградної кислот, причому співвідношення лактат/піруват не порушується, а енергозабезпечення головного мозку, виходячи з підвищення вмісту АТФ навіть порівняно з інтактним контролем, не зазнає патологічних змін. Накопичення АТФ у головному мозку тварин з ЧМТ на фоні ліпофлавоу та особливо корвітину, може бути пов'язано зі зменшенням утилізації АТФ мозком, наприклад на енергозабезпечення апоптозу та синтезу гострофазових білків запалення, оскільки кверцетину властива антиапоптотична та протизапальна дії [1].

Отже, обидва препарати кверцетину – водорозчинний корвітин і ліпосомальний ліпофлавон – покращують енергетичний обмін у головному мозку в умовах тяжкої ЧМТ. Це співвідноситься з встановленим раніше збільшенням виживаності та зменшенням неврологічного дефіциту [7]. Не можна виключити також роль притаманних корвітину та ліпофлавоу антиоксидантних властивостей, доведених в умовах моделі ішемічного інсульту [11]. Вивчення порівняльних особливостей впливу цих препаратів на проксидантно-антиоксидантний баланс в умовах ЧМТ буде предметом подальших досліджень.

**ВИСНОВКИ**

У гострому періоді експериментальної тяжкої черепно-мозкової травми у щурів має місце гіперглікемія та збільшення артеріо-венозної різниці концентрацій глюкози у церебральному басейні, зростає вміст лактату та знижується концентрація пірувату та АТФ у головному мозку.

Пірацетам (200 мг/кг) не усуває гіперглікемію, але нормалізує вміст лактату, пірувату та АТФ у травмованому головному мозку.

Водорозчинний препарат кверцетину корвітін (100 і 150 мг/кг, що відповідає 10 і 15 мг/кг за кверцетином) усуває гіперглікемію, нормалізує артеріо-венозну різницю за глюкозою та вміст пірувату й лактату в головному мозку, але значно збільшує вміст АТФ у ньому.

Ліпосомальний препарат кверцетину ліпофлавіон дозі 370 мг/кг (10 мг/кг за кверцетином) нормалізує концентрацію глюкози в артеріальній і венозній крові, пропорційно збільшує вміст пірувату й лактату, відрізняючись від корвітину дещо меншим збільшенням вмісту АТФ. У дозі 555 мг/кг (15 мг/кг за кверцетином) ліпофлавіон має подібний ефект за винятком слабшого антигіперглікемічного впливу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Билык О.В.* Биофлавоноид кверцетин и перспективы его использования в медицине / *О.В. Билык, В.К. Рыбальченко, Б.П. Романюк* // Загальна патологія та патол. фізіологія. – 2007. – Т. 2, №1. – С. 4–9.
2. *Виничук С.М.* Клінічне та біохімічне обґрунтування доцільності комплексного використання цераксону і корвітину в лікуванні гострого ішемічного інсульту / *С.М. Виничук, М.М. Прокопів, Г.С. Тренет* // Междунар. неврол. журнал. – 2011. – №1 (39). – С. 81–91.
3. *Виноградова И.Л.* Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах / *И.Л. Виноградова, С.Ю. Багрянцева, Г.В. Девиз* // Лаб. дело. – 1980. – №7. – С. 424–426.
4. *Гарус А.* Особенности диагностики и лечения в остром периоде ушиба головного мозга / *А. Гарус* // Ліки України. – 2004. – №5. – С. 61–68.
5. *Горячковский А.М.* Клиническая биохимия / *Горячковский А.М.* – Одесса: Астропринт, 1998. – С. 325–326.
6. *Ельський В.Н.* Моделирование черепно-мозговой травмы / *В.Н. Ельський, С.В. Зяблищев.* – Донецк: Новый мир, 2008. – 140 с.
7. *Жиляев С.О.* Препарати кверцетину як церебропротектори при тяжкій черепно-мозковій травмі в експерименті / *С.О. Жиляев, С.Ю. Штриголь* // Фармацевтичний часопис. – 2012. – №2(22). – С. 125–130.
8. *Полищук М.С.* Лікувальна тактика у потерпілих з поєднаними та чисельними черепно-мозковими травмами / *М.С. Полищук, А.І. Трещинський, Г.Г. Роцин [та ін.]* // Клін. хірургія. – 1998. – №9–10. – С. 36–37.
9. *Руднов В.А.* Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях [Электронный ресурс] / *В.А. Руднов* // CONSILIUM MEDICUM. – 2006. – Т. 8, №7. – Режим доступу до журн.: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/13152/>
10. *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.
11. *Слесарчук В.Ю.* Антиоксидантна властивість препаратів кверцетину реалізує їх церебропротективну дію / *В.Ю. Слесарчук, В.Й. Мамчур* // Досягнення біології та медицини. – 2007. – №2 (10). – С. 55–57.
12. *Утяганова Е.В.* Изучение гипогликемической активности и факторов неспецифической резистентности у животных с аллоксановым диабетом при введении кверцетина и его производных: автореф. дис. ... канд. фарм. наук.: 14.00.25 «Фармакология, клиническая фармакология» / *Е.В. Утяганова.* – Пятигорск, 2009. – 23с.
13. *Федин А.И.* Пирацетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств / *А.И. Федин* // Нервные болезни. – 2006. – №4. – С. 22–27.
14. *Царенко С.В.* Интенсивная терапия заболеваний и поврежденной мезга / *С.В. Царенко, В.В. Крылов* // Неврол. журн. – 2005. – №2. – С. 9–13.
15. *Bablok W.* A general regression procedure for method transformation / *Bablok W.* // J.Clin. Chem. Biochem. – 1988. – №26. – P. 783–790.
16. *Bramlett H.M.* Патолофизиология ишемического и травматического поражения мозга: сходства и различия / *H.M. Bramlett, W.D. Deitrich* // Мед. неотл. состояний. – 2006. – №5 (6). – С. 36–43.
17. *Davis J.M.* Quercetin increases brain and muscle mitochondrial biogenesis and exercise tolerance / *J.M. Davis, E.A. Murphy, M.D. Carmichael [at oth.]* // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2009. – Vo.1 296. – P. 1071–1077.
18. *Werner C.* Pathophysiology of traumatic brain injury / *C. Werner, K. Engelhard* // British Journal of Anaesthesia. – 2007. – №99 (1). – P. 4–9.

Відомості про авторів:

Жиляев С.О., аспірант каф. фармакології НФаУ.
Штриголь С.Ю., д. мед. н., професор, зав. каф. фармакології НФаУ.

Поступила в редакцію 25.12.2012 г.