

О.В. Кислова, А.Л. Сапаций, І.Г. Купновицька, О.О. Мойбенко

## Корекція ендотеліальної дисфункції, викликані впливом $\gamma$ -опромінення, за допомогою розчинного та ліпосомального кверцетину

*Исследовано влияние растворимой и липосомальной лекарственных форм кверцетина на уровень эндотелийзависимого расслабления сосудов облученных крыс. Показано, что добавление данных веществ к содержанию кверцетина в дозе 0,01 мг/мл в буферный раствор приводило к достоверному увеличению амплитуды ацетилхолининдуцированного расслабления сегментов аорты облученных животных на 25 % для липосомальной и на 35 % для растворимой форм кверцетина по сравнению с группой контрольных животных.*

### ВСТУП

Корвітин і ліпофлавіон є відповідно розчинною та ліпосомальною лікарськими формами одного з представників класу біофлавоноїдів – кверцетину. Широкий спектр його біологічної дії на організм зумовлює використання зазначених лікарських форм кверцетину при патологіях різної етіології, в тому числі й при опроміненні [1, 2, 5]. Однією з головних мішеней дії іонізуючої радіації на організм є кровоносні судини. Дані сучасних досліджень свідчать, що порушення функціонування ендотелію судинної стінки та зміни його чутливості до біологічно активних речовин відіграють значну роль у формуванні патологічних станів при опроміненні [7]. Завдяки комплексному впливу на різні рецепторні системи, ферменти та білки, кверцетин модулює функції ендотелію та тромбоцитів, впливає на процеси атерогенезу [3, 4].

Мета наших досліджень – вивчення впливу корвітину та ліпофлавіону на викликане дією ацетилхоліну ендотеліальне розслаблення судин опромінених щурів для оцінки відносної ролі як безпосередньо

самого кверцетину (корвітин), так і наявності його фосфоліпідного оточення (ліпофлавіон).

### МЕТОДИКА

Безпородних щурів масою 100–120 г піддавали загальному одноразовому зовнішньому опроміненню в сумарній дозі 6 Гр з використанням джерела «ТГТ Рокус-М», Росія ( $^{60}\text{Co}$ ). Через 9 та 30 діб у тварин після декапітації вирізали грудну аорту, звільняли її від жирової та з'єднувальної тканин. Аорту розрізали на сегменти завширшки 2–2,5 мм під кутом  $45^\circ$ , враховуючи орієнтацію їх м'язового шару. Кільцевий препарат фіксували в проточній термостатованій ( $35^\circ\text{C}$ ) камері. Для проведення досліджень використовували модифікований розчин Кребса такого складу (ммоль/л):  $\text{NaCl}$  – 133,0,  $\text{KCl}$  – 4,7,  $\text{NaNHCO}_3$  – 16,3,  $\text{NaN}_2\text{PO}_4$  – 1,38,  $\text{CaCl}_2$  – 2,5,  $\text{MgCl}_2$  – 1,05, глюкоза – 7,8 (рН 7,4). Кільця піддавали пасивному розтягненню протягом 30–45 хв. Препарати активували додаванням до буферного розчину норадреналіну ( $10^{-5}$  моль/л). Рівень сталого скоро-

чення препаратів аорти (плато) приймали за 100 %. Щодо цього показника проводили розрахунки амплітуд змін тонічного напруження гладеньких м'язів під дією ацетилхоліну гідрохлориду ( $10^{-5}$  моль/л). Корвітин і ліпофлавіон вводили в терапевтичних концентраціях (вміст кверцетину був 0,01 мг/мл для обох препаратів).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента. Статистично достовірними вважали значення при  $P < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що гладенькі м'язи грудного відділу аорти контрольних щурів, преактивовані норадреналіном, завжди відповідали розслабленням на дію ацетилхоліну. Амплітуда цього розслаблення становила в середньому  $93,4 \% \pm 6,1 \%$  від величини скорочень на введення норадреналіну. Через 9 діб після опромінення спостерігалася тенденція до незначного зменшення амплітуди ацетилхолін-індукованого розслаблення ( $81,2 \% \pm 6,8 \%$ ,  $P > 0,05$ ). Через 30 діб аналогічний показник

для опромінених тварин становив  $50,9 \pm 4,9 \%$  ( $P < 0,01$ ). Подальші дослідження проводилися на тваринах цієї групи. Додавання корвітину в буферний розчин у терапевтичній дозі 0,1 мг/мл, яка відповідала вмісту кверцетину 0,01 мг/мл, призводило до посилення ендотелійзалежного розслаблення ( $86,1 \% \pm 3,8 \%$ ,  $P < 0,01$ ; рис.1).

Введення ліпофлавіону з аналогічним вмістом кверцетину збільшувало ацетилхолініндуковане розслаблення ( $76,3 \% \pm 6,8 \%$ ,  $P < 0,05$ ; рис. 2).

Отже, посилення ендотелійзалежного розслаблення за наявності корвітину достовірно не відрізнялося від аналогічних реакцій при введенні ліпофлавіону ( $P > 0,05$ ). Літературні дані свідчать [1, 5], що радіопротекторний ефект кверцетину та інших флаваноїдів пов'язаний головним чином з їх антиоксидантними властивостями – здатністю зв'язувати вільні радикали. Такий механізм дії притаманний і фосфатидилхоліновим ліпосомам [7]. Додавання ліпосом у дозі 0,1 мг/мл до буферного розчину в умовах *in vitro* призводило до збільшення амплітуди ендотелійзалежного розслаблення сегментів аорти опромінених

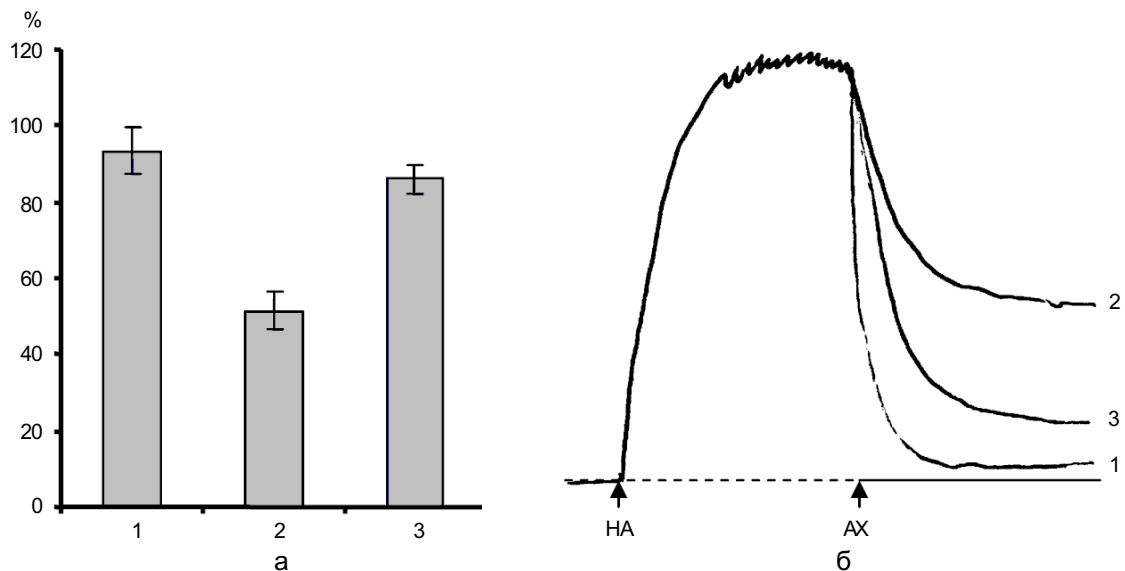


Рис. 1. Вплив корвітину (а) на амплітуду ацетилхолінового розслаблення сегментів аорти опромінених щурів та оригінальні криві (б) скорочувальних реакцій гладеньких м'язів ізольованих препаратів грудної аорти щурів контрольної (1), опроміненої (2) та опроміненої групи після введення корвітину (3)

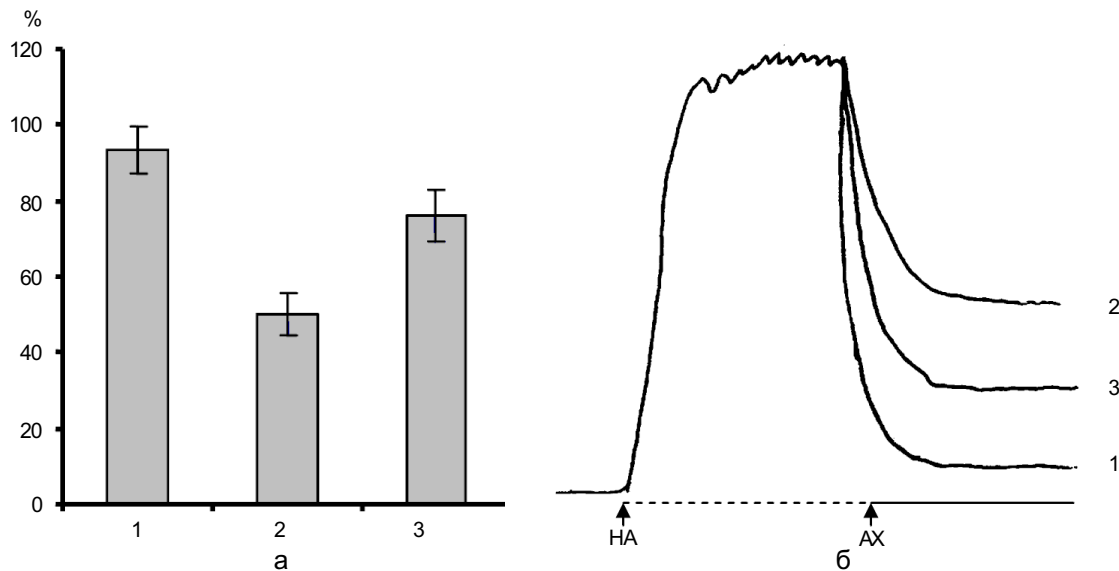


Рис 2. Вплив ліпофлавоу (а) на амплітуду ацетилхолінового розслаблення сегментів аорти опроміненних щурів та оригінальні криві (б) скорочувальних реакцій гладеньких м'язів ізольованих препаратів грудної аорти щурів контрольної (1), опроміненої (2) та опроміненої групи після введення ліпофлавоу (3)

кролів (6 Гр, 9 діб) з 27 до 50 % [6]. Можна припустити, що зафіксоване нами збільшення амплітуди розслаблення при наявності ліпофлавоу зумовлено в основному впливом ліпосомальної, тобто фосфатидилхолінової, оболонки. Дія кверцетину, який міститься всередині ліпосом, в умовах *in vitro* не виявляється. В умовах *in vivo* ліпофлавоу може поступово метаболізувати з вивільненням кверцетину. Отже, його дія буде більш пролонгованою в часі порівняно з корвітином. Тому доцільними є подальші дослідження дії препаратів в умовах *in vivo*.

## ВИСНОВКИ

Проведені дослідження показали, що дія як корвітину, так і ліпофлавоу призводила до збільшення амплітуди викликаного ацетилхоліном розслаблення гладеньких м'язів ізольованих препаратів грудної аорти опроміненої групи щурів (6 Гр, 30 діб) на 35 та 25 % відповідно. Завдяки антиоксидантним властивостям обох сполук зменшується кількість пероксидних радикалів, що підвищує доступність продукovanого ендотелієм оксиду азоту.

**O.V. Kislova, A.L. Sapaty, I.G. Kupnovitska, O.O. Moibenko**

## CORRECTION ENDOTHELIAL FUNCTION DAMAGED RESULTING FROM X-IRRADIATION WITH THE HELP OF FREE AND FILLED LIPOSOMES QUERCETIN

It has been investigation the action of solubil quercetin (corvitin) and quercetin filled liposomes (lipoflavon) on endothelium – dependent  $\gamma$ -irradiated isolated rats aortic rings relaxations to acetylcholine. It has been showed, that corvitin addition directly to the buffer solution (0,1 mg/ml) increase endothelium – dependent vascular responses to acetylcholine on 35 %, lipoflavon addition – on 25%.

*Institute of Pharmacology and Toxicology Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv;*

*Ivano-Frankovsk State Medical University;*

*A.A.Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. Механізми лікувального дії біофлавоноїда кверцетину // Укр. мед. альманах. – 1999. – 2, №4. – С. 176–184.
2. Мойбенко А.А., Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н. Ефективність водорастворимої форми кверцетину (корвітина) при лікуванні острого коронарного синдрому с елевачією сегмента ST// Журн. АМН України. – 2003. – 9, № 2. – С. 361–370.
3. Chen C.K., Pace-Asciak C.R. Vasorelaxing activity of

- resveratrol and quercetin in isolated rat aorta// Gen. Pharmacol. – 1996. – **27**, №2. – P. 363–366.
4. Olszanecki R., Gebaska A., Kozlovski V., Gryglewski R. Flavonoids and nitric oxide synthase// J. Physiol. and Pharmacol. – 2002. – **53**, № 4. – P. 571–584.
5. Shimoi K. Radioprotective effect of antioxidative flavonoids in gamma-ray irradiated mice// Carcinogenesis. – 1994. – **15**, № 11. – P. 2669–2672.
6. Soloviev A. Saline containing phosphatidylcholine liposomes possess the ability to restore endothelial function damaged resulting from G-irradiation // J. Physiol. and Pharmacol. – 2002. – **53**, № 4. – P. 701–712.
7. Soloviev A. Mechanisms of endothelial dysfunction after ionised irradiation: selective impairment of the nitric oxide component of endothelium – dependent vasodilatation // Brit. J. Pharmacol. – 2003. – **138**. – P. 837–844.

*Ін-т фармакології та токсикології АМН України, Київ;  
Івано-Франків. мед. ун-т МОЗ України;  
Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 19.04.2007*