

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ АНТИСКЛЕРОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕЛГАЦИНУ

Л.В.Яковлева, Т.С.Сахарова

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: атеросклероз; радикальні форми кисню; елаготаніни; антирадикальна активність; антисклеротична активність*

*Наведені результати експериментального вивчення антирадикальних властивостей та дослідження їхнього взаємозв'язку з антисклеротичною активністю елгацину — оригінального вітчизняного препарату, діюча субстанція якого представлена сумою елаготанінів із кількісним переважанням елагової кислоти. У модельних системах in vitro встановлена наявність у елгацину здатності до інактивації радикалу супероксиду, яка виявляється у широкому діапазоні концентрацій, носить дозозалежний характер і перевищує за вираженістю аналогічний ефект кверцетину. У досліджах з відтворенням експериментального атеросклерозу у кролів показано, що застосування оригінального елаготаніновмісного препарату стримує прогресування аномальної ліпопероксидації і порушень ліпідного обміну. На підставі зіставлення результатів проведених досліджень підсумовано, що одним із механізмів реалізації антисклеротичної активності елгацину є гальмівний вплив препарату на ініціативні ланки ПОЛ через інактивацію аніона супероксиду, а також завдяки протекції первинної ланки фізіологічної антиоксидантної системи.*

Одним з пускових механізмів у ланцюгу патологічних перетворень при атеросклеротичному ушкодженні судин є порушення процесів поза- і внутрішньоклітинної утилізації кисню з утворенням його активних радикальних форм (АФК) [4, 7]. Серед джерел АФК чільна роль належить “нейтрофільному вибуху”, який забезпечує альтернативний шлях (“сквенджер”-рецепторного ендочитозу) вилучення надлишку ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) при блокаді останніми апоВ-100-рецепторів. В умовах надмірної генерації первинних радикальних форм кисню, зокрема аніона супероксиду (СОА), утворюється пероксинітрид (продукт взаємодії СОА і NO-радикалу), який виявляє виразну цитотоксичну дію і вважається провідним фактором ендотеліаль-

ної дисфункції. На тлі зменшення вмісту NO посилюється взаємодія моноцитів і тромбоцитів з ендотеліальними клітинами, прискорюється окисна модифікація ЛПНЩ [5]. Додатковим джерелом АФК при атерогенезі є ліпооксигеназний шлях перетворення арахідонової кислоти, продукти перетворення якого (лейкотрієни) забезпечують активацію і міграцію поліморфноядерних лейкоцитів через ендотеліальну мембрану [4]. Обговорюється також значення позаклітинного залізовмісного білка трансферину в утворенні СОА, індукції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у складі ЛПНЩ і апоптозу ендотеліальних клітин [5, 10].

Виключна роль у забезпеченні антирадикального (антиоксидантного) захисту судинної стінки і транспортних ліпопротеїнів від ано-

мального переокиснення належить рослинним поліфенольним сполукам. Доведена їх участь у функціонуванні фізіологічної антиоксидантної системи (АОС), накопичений позитивний досвід застосування як антисклеротичних лікарських засобів [6, 8, 11].

Наведене стало теоретичним обґрунтуванням експериментального вивчення антирадикальних властивостей та їхнього взаємозв'язку з антисклеротичною активністю елгацину — оригінального вітчизняного препарату, створеного на основі суми елаготанінів суплідь вільхи клейкої і сірої (*Alnus glutinosa* L. і *Alnus cinerea* L. (Betulaceae)).

### Матеріали та методи

Наявність у механізмі дії елгацину антирадикальних властивостей вивчали in vitro у модельних системах генерації СОА у реакції аутоокиснення адреналіну на адренохром [1] і при специфічному окисненні гіпоксантину фермен-

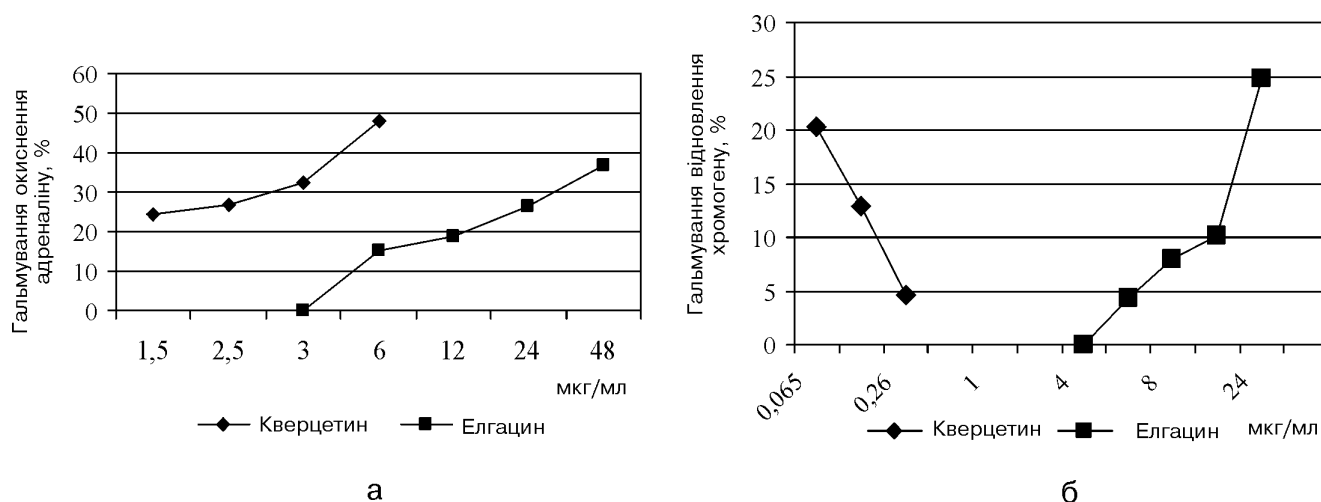


Рис. Антирадикальна активність елгацину:

- а) у модельній системі окиснення адреналіну;  
б) у модельній системі окиснення гіпоксантину.

том ксантиноксидазою [1]. Анти-склеротична активність елгацину досліджена згідно з Методичними рекомендаціями ДФЦ України [3] на моделі експериментального атеросклерозу у кролів у порівнянні з флавоноїдним препаратом кверцетином, антиоксидант-

на активність якого доведена численними дослідженнями [2, 8].

### Результати та їх обговорення

Вивчення антирадикальної активності елгацину в обраних модельних системах підтвердило

наявність у препараті здатності до інактивації супероксиданіон-радикалу (рис.). Супероксиддисмутазний ефект елгацину виявлявся у діапазоні концентрацій від 3 до 48 мкг/мл, відзначаючись залежністю “доза-ефект”. В умовах аналогічних дослідів ан-

Таблиця

### Вплив елгацину і кверцетину на показники ПОЛ і ліпідного спектра крові кролів при експериментальному атеросклерозі (n=24)

Показник	Вихідні дані	Дослідні групи тварин (через 3 місяці)			
		інтактний контроль	контрольна патологія	патологія+елгацин, 1 мг/кг	патологія+кверцетин, 5 мг/кг
ЗЛ, г/л	2,93±0,45	3,03±0,36	6,12±0,39*	4,05±0,41**	4,19±0,47**
ЗХ, ммоль/л	0,62±0,06	0,71±0,09	4,69±0,57*	2,80±0,44***	3,36±0,53*
ЕХ, ммоль/л	0,41±0,04	0,47±0,09	3,43±0,43*	1,90±0,35***	2,36±0,46*
ТАГ, ммоль/л	0,86±0,04	0,78±0,08	3,84±0,46*	1,95±0,37***	2,52±0,26***
ФЛ, ммоль/л	1,67±0,11	1,75±0,11	3,56±0,27*	2,11±0,16**	1,89±0,19**
ЛПНЩ, ммоль/л	0,30±0,04	0,34±0,04	2,33±0,24*	1,24±0,17***	1,51±0,23***
Холестерин ЛПВЩ, ммоль/л	0,21±0,02	0,20±0,02	0,98±0,19*	0,70±0,14	0,75±0,11
ДК, мкмоль/л	0,030±0,005	0,034±0,006	0,086±0,007*	0,062±0,006***	0,070±0,004*
АГП, ΔD <sub>233</sub> /мл	0,51±0,11	0,56±0,11	1,44±0,19*	0,78±0,12**	0,90±0,13**
МДА, мкмоль/л	0,56±0,08	0,56±0,07	1,11±0,09*	0,76±0,05**	0,81±0,04***
ВГ, мг%	24,0±1,2	26,4±2,5	14,3±1,8*	29,4±4,3**	32,7±3,5**
СОД, ум.од.	0,84±0,11	0,81±0,06	0,34±0,10*	0,74±0,12**	0,68±0,14**

Примітки:

- 1) \* — розбіжність вірогідна порівняно з інтактним контролем ( $p \leq 0,05$ );
- 2) \*\* — розбіжність вірогідна порівняно з контрольною патологією ( $p \leq 0,05$ );
- 3) n=6 — кількість тварин у кожній групі.

тирадикальна дія препарату порівняння носила характер нестабільної тенденції і виявлялась лише в низьких концентраціях (від 0,065 до 4 мкг/мл). Отримані нами результати дозволяють оцінити антирадикальні потенції елаготаніновмісного препарату як більш виразні порівняно з флавоноїдом кверцетином. Наведене узгоджується з відомими даними літератури, які пояснюють посилення "сквенджерної" активності танінів відносно флавоноїдів низкою розбіжностей у хімічній будові: загальним збільшенням кількості ОН-груп у складі галолільних залишків, зокрема кількістю о-гідроксильних угруповань і/або наявністю гексагідроксицифеноїльних залишків. Останні складають основу молекули елагової кислоти, вміст якої у складі елгацину є переважаючим [6, 9, 11].

Зважаючи на значення антирадикального захисту як первинної ланки в запобіганні атеросклеротичних порушень представляла інтерес оцінка ймовірності реалізації визначених властивостей елгацину при моделюванні експериментального атеросклерозу, відтвореного у кролів тривалим (3 місяці) утриманням на холестериновій дієті [3]. Протягом усього експерименту тварини отримували досліджувані препарати в умовно терапевтичних дозах (елгацин — 1 мг/кг, кверце-

тин — 5 мг/кг). Антисклеротичну активність оцінювали за біохімічними показниками, які віддзеркалюють картину ліпідного обміну, а також інтенсивністю перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Нами встановлено, що лікувально-профілактичне введення елгацину з більшою ефективністю, ніж застосування кверцетину перешкоджало розвитку патологічних змін, зумовлених гіперактивністю ПОЛ. У кролів, яких лікували елгацином, з вірогідною розбіжністю від значень тварин з групи контрольної патології зменшувалось накопичення проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ — дієнових кон'югатів (ДК), ацилгідроперекисів (АГП) і малонового діальдегіду (МДА); до того ж значення рівня МДА виразно спрямовувалось до інтактного показника. Під впливом елгацину відзначалась позитивна динаміка з боку показників вмісту відновленого глутатіону (ВГ) і активності супероксиддисмутази (СОД) — тих ланок ендогенної АОС, які запезпечують першу лінію знешкодження супероксидного аніона (табл.).

Пригнічення аномального ПОЛ як одного з патогенетичних механізмів атеросклерозу сприяло регресії порушень ліпідного обміну в цілому. У сироватці крові кролів під впливом як елгацину, так і кверцетину з вірогідною розбіжністю від нелікованих тварин змен-

шувався вміст загальних ліпідів (ЗЛ), фосфоліпідів (ФЛ) і триацилгліцеринів (ТАГ). У групі тварин, які отримували елгацин, більш динамічно, ніж при застосуванні кверцетину падав рівень гіперхолестеринемії. Привертає увагу той факт, що в крові лікованих кролів на тлі виразної (хоча і невірогідної) тенденції до зменшення вмісту атерогенної фракції ліпопротеїнів (ЛПНЩ) зберігалась підвищена концентрація холестерину у складі ЛПВЩ. Останнє, за даними літератури, є наочним свідченням дієспроможності антиатерогенних механізмів за умови прийнятого лікування [4].

#### ВИСНОВКИ

Узагальнюючи отримані результати, можна підсумувати, що в умовах експериментального атеросклерозу за сумою обраних показників терапевтична ефективність елгацину перевищує таку у препарату порівняння кверцетину. Вираженість антисклеротичної дії елгацину визначається симбатною залежністю від потужності антирадикального/антиоксидантного ефекту. Таким чином, гіполіпідемічна активність елаготаніновмісного препарату зумовлюється гальмуванням патологічної ліпопероксидації на стадії ініціювання через інактивізацію СОА, а також завдяки протекції первинної ланки фізіологічної АОС.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекоменд. — С.Пб.: ИКФ "Фоллиант", 2000. — 104 с.
2. Белик Г.В. //Клінічна фармація. — 2005. — Т. 9, №1. — С. 4-7.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекоменд. / За ред. чл.-кор. АМНУ О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — С.Пб.: Питер Ком, 1999. — 512 с.
5. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. — Х.: Торсинг, 2000. — 432 с.
6. Ferguson L.R. //Mutation Res. — 2001. — №475. — P. 89-111.
7. Gamaley I.A., Klyubin I.V. //Inter. Rev. Cytol. — 1999. — Vol. 188. — P. 203-255.

8. Hassig A., Liang W.X., Schwabl H. et al. // *Med. Hypotheses*. — 1999. — Vol. 52, №5. — P.479-481.
9. Kuei-Long L., Mei-Chin Y. // *J. Agr. and Food Chem.* — 2000. — Vol. 48, №6. — P. 2266-2270.
10. Maxwell S.R.J., Lip G.Y.H. // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 44, №4. — P. 307-317.
11. Yoshida T., Hatano T., Ito H. // *Biofactors*. — 2000. — Vol. 13, №1-4. — P. 121-125.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 714-27-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 11.07.2006 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату **“Бісептол”** (табл. 400 мг/80 мг), виробництва “Pofa Rabianice Pharm. Works”, Польща

У хворої С. (51 рік) на гострий бронхіт після прийому 1 таблетки бісептолу розвинувся набряк Квінке. Бісептол відмінили. Для лікування побічної реакції призначили дексаметазон, глюконат кальцію, супрастин, кетотифен. Після вжитих заходів зазначені явища поступово зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Луганського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Корвітол 50”** (табл. по 50 мг) виробництва “Berlin-Chemie AG (Menarini Group)”, Німеччина

Хворому М. (68 років) на ІХС: стабільну стенокардію, ФК ІІІ, дифузний кардіосклероз, СН ІІ А для лікування стенокардії та серцевої недостатності був призначений корвітол 50 (перорально по 50 мг 2 рази на добу). Через шість днів від початку прийому у пацієнта з'явилися біль у шлунку, нудота, блювання, відчуття оніміння шкіри, парестезії. Разом з корвітолом приймав нітросорбід, предуктал, аевіт, аспекард, тіотриазолін, мілдронат. Після відміни підозрюваного препарату зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Чернівецького регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.