

УДК [615.322:547.814.5].015.11:616.831–005–092.9.

ВЛИЯНИЕ СУБСТАНЦИИ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА НА ДИНАМИКУ МОЗГОВОГО КРОВОТОКА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС

Арльт А. В., Ивашев М. Н., Савенко И. А., Сампиева К. Т.

ГБОУ ВПО Пятигорская ГФА Минздравоохранения России, Пятигорск, Россия (357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: ivashev@bk.ru

Проведено сравнительное экспериментальное исследование церебропротекторной активности субстанции дигидрокверцетина в дозах 10 и 100 мг/кг на динамику объёмной скорости мозгового кровотока (ОСМК), системное артериальное давление (САД), сопротивление сосудов мозга (ССМ) в сравнении с контрольной группой животных. Полученные результаты показывают, что имеется существенное отличие при введении дозы 10 и 100 мг/кг. В дозе 10 мг/кг массы тела белых крыс (средняя масса составила 240 г) достоверно увеличивается ОСМК, незначительно понижается САД и ССМ понижается достоверно. В дозе 100 мг/кг ОСМК и САД достоверно уменьшаются, а ССМ значительно увеличивается. Такое различие при введении СДГК в дозах 10 и 100 мг/кг можно объяснить дозозависимым влиянием на САД и включением системы ауторегуляции мозгового кровотока у экспериментальных животных при назначении дозы 10мг/кг.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, мозговой кровотока, водородный клиренс, артериальное давление, сопротивление сосудов мозга.

EFFECT OF SUBSTANCES DIHYDROQUERCETIN ON DYNAMICS OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND BLOOD PRESSURE IN RATS

Arlt A. V., Ivashev M. N., Savenko I. A.

Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy, Pyatigorsk, Russia (357 532, Pyatigorsk, etc. Kalinina, 11), e-mail: ivashev@bk.ru

The comparative pilot study of cerebroprotective activity of a substance дигидрокверцетина in doses of 10 and 100 mg/kg on dynamics of volume speed of a brain blood-groove (OSMK), system arterial pressure (SAP), resistance of vessels of a brain (SSM) is carried out to comparison with control group of animals. The received results show that there is an essential difference at introduction of a dose 10 and 100 mg/kg. In a dose of 10 mg/kg OSMK authentically increases, the SAP and SSM slightly goes down goes down authentically. In a dose of 100 mg/kg of OSMK and the SAP authentically decrease, and SSM considerably increases. At introduction of doses of 10 and 100 mg/kg it is possible to explain such distinction influence on the SAP and inclusion of system of an autoregulation of a brain blood-groove.

Key words: dihydroquercetin, cerebral blood flow, hydrogen clearance, blood pressure, cerebral vascular resistance.

Введение

Дигидрокверцетин привлекает внимание исследователей высокой биологической активностью и широтой его спектра, в виду высокого содержания природного флавоноида (до 5 % от веса коры). Основные фармакологические свойства по данным литературы – антиоксидантное и капилляропротекторное средство [1,3,6]. На основании полученных экспериментальных данных можно предположить, что дигидрокверцетин окажется активным при изучении системы кровообращения мозга, что и было изучено и представлено в данной работе.

Цель исследования

Определение влияния субстанции дигидрокверцетина на динамику изменений объёмной скорости мозгового кровотока, артериального давления и сопротивления сосудов мозга.

Материалы и методы исследования

Исследование изменения динамики объёмной скорости мозгового кровотока (ОСМК) проводилось на белых крысах (самцах) линии Wistar, массой 230 – 260 г (всего 24 животных), выращенных в питомнике ГБОУ ВПО «Пятигорская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России, прошедших 2-х недельный карантин. Животные содержались в стационарных условиях вивария, получали стандартный корм и воду без ограничения. Динамику изменения ОСМК изучали с помощью метода водородного клиренса [1]. В качестве наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг [2,4,5,8]. Одновременно снимали показания системного артериального давления (САД) с помощью манометра, соединенного катетером, введенного в сонную артерию [3,9]. По полученным данным рассчитывали показатели сопротивления сосудов мозга (ССМ). После записи исходных значений, полученную субстанцию (лаб. шифр. СДГК) вводили внутривентриально, в виде водного раствора, в дозах 10 мг/кг и 100 мг/кг. Животные группы сравнения получали изотонический раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. Полученные данные проведенных экспериментов статистически обработаны с помощью компьютерной программы «Excel» [7, 9,10].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведено 3 серии экспериментов. В первой серии (контрольной группе крыс) внутривентриально вводили изотонический раствор натрия хлорида в объеме 1 мл внутривентриально. Остальным группам животных вводили водный раствор СДГК в дозах 10 и 100 мг/кг.

Как видно из таблиц № 1,2,3 в контрольной серии опытов показатели динамики изменения ОСМК, САД и ССМ не претерпевали значимых и достоверных изменений в течение всего периода эксперимента.

Таблица 1

Влияние СДГК на ОСМК (M±m, n=8, Δ%)

| Время после введения | Контроль (физ.р-р) 1 мл в/б | ОСМК мл/100г/мин 100 мг/кг | ОСМК мл/100г/мин 10 мг/кг |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| Исход | 190,3±14,3 | 114,6 ± 9,9 | 87,3 ± 8,4 |
| 5 мин | -4,5±5,1 | -27,3 ± 2,3# | 39,7 ± 5,7# |
| 15 мин | -1,2±4,9 | -35,7± 6,7# | 29,3 ± 6,4# |
| 30 мин | -9,7±4,2 | -40,1 ± 8,8# | 22,8 ± 3,1# |
| 45 мин | -10,7±4,8 | -42,7 ± 8,2# | 34,1 ± 6,3# |
| 60 мин | -10,1±4,6 | -44,2 ± 1,2# | 30,5 ± 8,5# |

Примечание: # – достоверно, относительно контрольных значений; p<0,05.

Под влиянием СДГК в дозе 100 мг/кг наблюдалось значимое, достоверное снижение уровня ОСМК с 5 мин эксперимента на 27,3 %, к 30-й мин снижение составило 40,1 % и на 60 минуте эксперимента 44,2 %. В дозе 10 мг/кг с 5 мин эксперимента наблюдали существенное повышение ОСМК на 39,7 %, которое достоверно удерживалось в течение 60 мин. Незначительный спад ОСМК наблюдали на 30-й мин наблюдения до 22,8 %, однако, к концу эксперимента выявилась тенденция к высоким значениям ОСМК, относительно исходных и контрольных значений. В таблице № 2 показано, что исходные данные САД в контрольной серии опытов составляют $120,3 \pm 4,8$ мм рт. ст. СДГК в дозе 100 мг/кг достоверно снижал значения САД с 30 по 60 мин эксперимента от 17 до 22 % относительно исходных показателей. В дозе 10 мг/кг выявлена также тенденция к снижению САД, однако, снижение более мягкое от 12 до 15 % к концу эксперимента.

Таблица 2

Влияние СДГК на САД ($M \pm m$, $n=8$, $\Delta\%$)

| Время после введения | Контроль (физ.р-р) 1 мл в/б | САД мл рт. ст 100 мг/кг | САД мл рт. ст 10 мг/кг |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------|------------------------|
| Исход | $120,3 \pm 4,8$ | $110,8 \pm 6,0$ | $113,3 \pm 3,7$ |
| 5 мин | $-1,0 \pm 1,1$ | $-15,8 \pm 5,0$ | $-3,6 \pm 5,0$ |
| 15 мин | $-1,2 \pm 1,9$ | $-15,9 \pm 6,0$ | $-9,6 \pm 3,3$ |
| 30 мин | $-2,3 \pm 2,2$ | $-17,2 \pm 3,8\#$ | $-12,5 \pm 5,0\#$ |
| 45 мин | $-2,1 \pm 1,8$ | $-17,8 \pm 2,2\#$ | $-13,9 \pm 4,8\#$ |
| 60 мин | $-1,5 \pm 1,6$ | $-22,5 \pm 4,1\#$ | $-15,0 \pm 4,9\#$ |

Примечание: # – достоверно, относительно контрольных значений; $p < 0,05$.

Динамика изменений ССМ в контрольных опытах не выявила значимой динамики изменений. СДГК в дозе 100 мг/кг, учитывая значимое снижение ОСМК и САД, показал стабильное повышение ССМ до 40,8 % к 60 мин эксперимента. В дозе 10 мг/кг СДГК устойчиво, достоверно исходных и контрольных значений понижала ССМ (в среднем на 30–35 %).

Таблица 3

Влияние СДГК на ССМ ($M \pm m$, $n=8$, $\Delta\%$)

| Время после введения | Контроль (физ.р-р) 1,0 мл, в/б | СДГК ССМ мл рт. ст./мл/100г/мин 100 мг/кг | СДГК ССМ мл рт. ст./мл/100г/мин 10 мг/кг |
|----------------------|--------------------------------|---|--|
| Исход | $1,17 \pm 0,7$ | $0,98 \pm 0,1$ | $1,31 \pm 0,2$ |
| 5 мин | $-0,6 \pm 3,2$ | $23,3 \pm 8,8$ | $-30,5 \pm 7,8\#$ |
| 15 мин | $-1,5 \pm 2,7$ | $33,1 \pm 8,2\#$ | $-28,4 \pm 2,2\#$ |

| | | | |
|--------|---------|--------------|--------------|
| 30 мин | 2,5±1,2 | 39,5 ± 13,9# | -27,2 ± 5,5# |
| 45 мин | 2,3±1,8 | 43,0 ± 14,7# | -35,0 ± 1,3# |
| 60 мин | 2,1±2,6 | 40,8 ± 10,3# | -34,9 ± 3,9# |

Примечание: # – достоверно, относительно контрольных значений; $p < 0,05$.

Полученные результаты показывают, что СДГК в дозе 10 мг/кг вызывает существенное увеличение ОСМК, небольшое снижение САД и значительное понижение ССМ. По физиологическим классическим понятиям понижение САД должно приводить к уменьшению кровоснабжения тканей, так как перфузионное давление уменьшается. Однако сосудистая система головного мозга устроена так, что понижение САД до определенного уровня приводит к включению системы ауторегуляции. При назначении СДГК в дозе 100 мг/кг массы тела экспериментальных животных регистрировали дозозависимый эффект на САД. Уровень САД понижался на 16 – 23 %, что приводило к понижению ОСМК на 23 – 44 %, а ССМ увеличивался на 23 – 41 %. В наших экспериментах установлено, что понижение САД до 15 % от исходного уровня позволяет сохранять активной систему ауторегуляцию ОСМК, а понижение САД больше чем на 15 % снимает ауторегуляторные возможности системы мозгового кровообращения, что приводит к пассивному следованию уровня ОСМК за изменениями САД.

Выводы

1. Субстанция дигидрокверцетина в дозе 10 мг/кг повышает объемную скорость мозгового кровотока. Регистрировали незначительное снижение системного артериального давления и сопротивления сосудов мозга.
2. Субстанция дигидрокверцетина в дозе 100 мг/кг достоверно снижает объемную скорость мозгового кровотока на и системное артериальное давление, а также повышает сопротивление сосудов мозга.
3. Наиболее перспективна для последующего изучения субстанция дигидрокверцетина в дозе 10 мг/кг при патологических состояниях, сопровождающихся уменьшением кровотока в сосудах мозга.

Список литературы

1. Арльт А. В. Влияние предуктала и триметазида на мозговой кровоток / А. В. Арльт, А. М. Салман, М. Н. Ивашев // Фармация. – 2007. – №2. – С.32–34.

2. Бондаренко Д. А. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д. А. Бондаренко [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т.9. – № 4. – С. 28-31.
3. Дугин С. Ф. Исследование роли нейро-гуморальных систем в патогенезе экспериментальной хронической сердечной недостаточности / С. Ф. Дугин, Е. А. Городецкая, М. Н. Ивашев, А. Н. Крутиков // Информационный бюллетень РФФИ. – 1994. – Т.2. – №4. – С.292.
4. Ивашев М. Н. Антигипоксический эффект производного фенотиазина МИКС-8 / М. Н. Ивашев, Г. В. Масликова, К. Х. Саркисян // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. – 2012. – №2. – С. 74 – 76.
5. Ивашев М. Н. Особенности кардиогемодинамики при применении золетила у лабораторных животных / М. Н. Ивашев [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – №4(123). – Выпуск 17/1. – С. 168 – 171.
6. Масликова Г. В. Роль селена и его соединений в терапии цереброваскулярных заболеваний / Г. В. Масликова, М. Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – №3. – С.94 – 96.
7. Савенко И. А. Фармакологическое исследование влияния когитума на моделированную патологию желудка крыс / И. А. Савенко, А. В. Крищенко, А. В. Сергиенко, М. Н. Ивашев // Биомедицина. – 2010. – № 5. – С.123 – 125.
8. Савенко И. А. Возможность применения ветеринарного препарата в экспериментальной фармакологии / И. А. Савенко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – Ч.2. – С.422 – 425.
9. Саркисян К. Х. Фармакотерапия аритмий / К. Х. Саркисян, М. Н. Ивашев // Новая аптека. Аптечный ассортимент. – 2009. – № 8. – С. 43 – 45.
10. Сергиенко А. В. Фармакологическое изучение алфлутопа, как хондропротектора в эксперименте / А. В. Сергиенко, М. Н. Ивашев // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №2. – С.140.

Рецензенты:

Юшков В. В., доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО Пермской государственной фармацевтической академии Минздравсоцразвития РФ, г. Пермь.
Слободенюк Е. В., доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Хабаровск.