Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БЄЛІК ГАЛИНА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК: 615.22. 616:127. 577:121

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ЛІПОСОМАЛЬНОЇ ФОРМИ КВЕРЦЕТИНУ

ПРИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

**14.03.05 – фармакологія**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**кандидата фармацевтичних наук**

Харків - 2006

Дисертацією є рукопис.

**Робота виконана на кафедрі фармакології**

**Національного фармацевтичного університету**

**Міністерства охорони здоров’я України, м. Харків.**

|  |  |
| --- | --- |
| Науковий керівник**:** | **доктор медичних наук, професор**  Дроговоз Світлана Мефодіївна**,**  **Національний фармацевтичний університет,**  **МОЗ України, м. Харків,**  **завідувачка кафедрою фармакології** |
| Офіційні опоненти: | **доктор медичних наук, професор**  Дев’яткіна Тетяна Олексіївна,  **Вищий державний навчальний заклад України**  **“Українська медична стоматологічна академія”**  **МОЗ України, м. Полтава,**  **професор кафедри експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією** |
|  | **доктор медичних наук, професор**  Звягінцева Тетяна Володимирівна  **Харківський державний медичний університет**  **МОЗ України, м. Харків,**  **завідувачка кафедрою фармакології**  **та медичної рецептури** |
|  |  |
| Провідна установа: | **Запорізький державний медичний університет,**  **кафедра фармакології та медичної рецептури** |
| **Захист відбудется “\_\_\_\_” \_\_\_\_\_\_\_ 2006 року о \_\_\_\_год. на засіданні**  **спеціалізованої вченої ради Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному**  **університеті за адресою: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.** | |
| **З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фармацевтично-**  **го університету (61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4).**  **Автореферат розісланий “\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_\_\_\_ 2006 року.** | |

**Вчений секретар спеціалізованої**

**вченої ради, доктор біологічних наук, професор Л.М. Малоштан**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Серцево-судинна патологія посідає провідне місце в структурі захворювань внутрішніх органів. Кожен рік у світі реєструють близько 50 мільйонів летальних випадків, які є наслідком захворювань міокарду (Зыков А.А. и соавт., 2001).

Останнім часом в Україні патологія серця складає 64% від загальної кількості захворювань та 1/3 всіх випадків первинної інвалідності (Спаська Г.О., 2003; Талаева Т.В. и соавт., 2003). Атеросклероз, стенокар­дія, інфаркт міокарду стали серйозною загрозою для населення нашої країни. Зокрема, в Україні показник летальності від ішемічної хвороби серця залишається одним з найбільш високих серед країн Європи. У 2003 році він склав 658,0 на 100000 населення, що на 9,3% більше, ніж у 2000 році (Сычев О.С. и соавт., 2004). Сучасні лікарські засоби, які використовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, здебільшого мають низку побічних ефектів. У зв’язку з цим перед науковцями постає актуальна проблема розробки та дослідження безпечних та ефективних препаратів для застосування в кардіології.

Дослідженнями, які проведені останніми роками, встановлено, що в патогенезі захворювань міокарду важливу роль відіграє активація процесів вільноради­­кального окиснення (ВРО), які призводять до ушкодження та загибелі кардіоміоцитів (Ланкін В.З., Тіхазе А.К., 2000). Виходячи з цього, в комплексній терапії захворювань найбільш широке застосування знаходять лікарські засоби з антиоксидантними властивостями, зокрема флавоноїдної структури, а саме препарат кверцетин (Головнев ВА., 2001; Ковалев В.Б., 2001; Рябушко М.М., 2001; Бєленічев І.Ф. та співавт., 2002). Численними експериментальними та клінічними дослідженнями доведені антиоксидантні, мембранопротекторні, кардіопротекторні, протизапальні, гіполіпідемічні властивості існуючих лікарських форм кверцетину (гранули, порошок, розчин для ін`єкцій) (Чекман І.С., 2000; Каліман П.А., 2001; Кисліченко В.С., Вороніна Л.М., 2002; Загородний М.І., 2003; Вдовенко Н.В., 2004). Однак пероральні лікарські форми кверцетину (гранули, порошок) мають певні недоліки. Зокрема, вони майже нероз-чинні у воді, що зумовлює їх низьку біологічну доступність та значно зни-жує ступінь позитивних клінічних ефектів (Ковальов В.Б. та співавт., 1999).

Враховуючи вищевикладене, актуальним є вивчення та експеримен­тальне обгрунтування доцільності застосування при захворюваннях серцево-судинної системи нової ін’єкційної ліпосомальної форми кверцетину – препарату ліпофлавон, що розроблена вченими Інституту фармакології та токсикології АМН України.

Дана дисертаційна робота присвячена фармакологічному вивченню ін`єкційної ліпосомальної форми кверцетину – препарату ліпофлавон.

**Зв`язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету МОЗ України на тему: “Фарма­кологічні дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування в медич­­­ній практиці” (№ державної реєстрації 0103U000478) та Проблемної комі­сії «Фармація» МОЗ та АМН України (протокол №32 від 17.03.04 р.).

**Мета та завдання дослідження. *Метою*** даної роботи є експеримен­­таль­­не вивчення ліпофлавона як кардіопротекторного засобу для обгрунту­­вання доцільності його використання при серцево-судинних захворюван­нях.

Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити такі ***завдання:***

* теоретично обґрунтувати доцільність застосування ліпофлавону

при серцево-судинній патології;

* провести скринінгові дослідження кардіопротекторної активності

ліпофлавону на моделі субхронічного ураження міокарду;

* дослідити кардіопротекторні властивості ліпофлавону на

катехоламін- та вазопресинобумовлених моделях ураження

міокарду;

* порівняти кардіопротекторну активність ліпофлавону, кверцетину

та корвітину;

* вивчити протизапальні і гіполіпідемічні властивості ліпофлавону в

порівнянні з кверцетином;

* дослідити вплив ліпофлавону на процеси вільнорадикального

окиснення та стан антиоксидантної системи при серцево-

судинних захворюваннях.

***Об`єктом дослідження*** є препарат ліпофлавон, випуск якого налагоджен ЗАТ «Біолік» (м. Харків).

***Предметом дослідження*** є фармакологічні властивості (кардіопро­текторна, протизапальна, гіполіпідемічна активність) ліпофлавону.

**Методи дослідження**. При виконанні дисертаційної роботи були використані фармакологічні, біохімічні, фізичні, гістологічні методи дослідження та методи математичної статистики.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше встановлена та експериментально доведена кардіопротекторна активність ліпофлавона, що переважає таку препарата порівняння кверцетину. З’ясовано ефективну дозу ліпофлавона за кардіопротекторною активністю. Доведено гальмівний вплив ліпофлавона на процеси вільнорадикального окиснення та його позитивну дію на стан антиоксидантної системи. Вперше отримано, що ліпофлавон проявляє більш виражені мембранопротек­­торні, антиоксидантні властивості, ніж пероральна форма кверцетину (порошок). Вперше доведена наявність протизапальної та гіполіпідемічної дії в ліпофлавону, яка більш виражена, ніж у кверцетина. Проведені дослідження дозволили рекомендувати ліпофлавон для клі­­ніч­­­­ного вивчення з метою розширення асортименту кардіопротекторних лікар­­­сь­ких засобів. Подано заявку на винахід № а 2005 12442 від 23.12.2005 року.

**Практичне значення одержаних результатів.** Одержані результати стали обгрунтуванням доцільності використання ліпофлавону при захворюваннях серцево-судинної системи (міокардитах, кардіоміопатіях, інфаркту міокарду). Ліпофлавон рекомендовано Державним фармакологічним центром МОЗ України до медичного застосування при лікуванні гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії, міокардитів. Ліпофлавон рекомендован як кардіопротекторний засіб хворим на рак молочної залози ІІ-ІІІ стадії при проведенні курсу хіміотерапії, що включає протипухлинні препарати з високим рівнем кардіотоксичності: доксорубіцин, фторурацил, циклофосфан (Реєстраційне посвідчення ДФЦ МОЗ України № UA/3581/01/01 від 14.09.05 р. № 469).

Матеріали проведеного дослідження використані при складанні методичних рекомендацій “Оптимізація вибору антиоксидантів у терапії серцево-судинних захворювань” (м. Харків, 2003). Інформація, яка викла­дена у виданих методичних рекомендаціях, впроваджена в лікувальний процес у 5 клініках та в навчальний процес у 5 вузах України.

**Особистий внесок здобувача.** Разом з науковим керівником визначені мета та завдання дослідження, розроблені методичні підходи до вивчення фармакологічних властивостей ліпофлавону при серцево-судинних захворюваннях. Здобувачем особисто здійснені патентно-інформаційний пошук, експериментальні дослідження, статистична обробка, аналіз та узагальнення одержаних результатів; сформульовані основні положення та висновки роботи, підготовлені наукові праці до друку.

**Апробація роботи.** Результати дисертаційної роботи були викладені на міжвузівських студентських наукових конференціях на базі Національного фармацевтичного університету (м. Харків, 2002-2004 р.р.), II науково-практичній конференції молодих вчених та спеціалістів “Актуальні проблеми фармакології та токсикології” (м. Київ, 2005р.), VІ Національному з`їзді фармацевтів України (м. Харків, 2005р.), Міжнародній студентській науковій конференції “Молодь – медицині майбутнього” (м. Одеса, 2005р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковані 5 статей у фахових журналах, рекомендованих ВАК України, 6 тез доповідей, 1 методичні рекомендації.

**Об`єм та структура дисертації**. Дисертаційна робота викладена на 153 сторінках машинопису, містить 26 таблиць, 15 рисунків, 4 фотографії. Дисертація складається з переліку умовних скорочень, вступу, огляду літератури, характеристики об`єктів та методів дослідження, 4 розділів власних експериментальних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків. Бібліографія складається з 257 посилань на джерела літератури, з яких 98 наукових праць опубліковані в закордонних виданнях.

# 

# ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

## Об’єкт та методи дослідження. Ліпофлавон є ліофілізованим порошком світло-жовтого кольору з характерним запахом, який легко суспензується у водних розчинах з утворенням ліпосом (ліпосомальна емульсія). До складу ліпофлавону входить кверцетин, лецитин та лактоза. Вміст цих сполук у 1 флаконі препарату складає: 0,015г кверце­тину, 0,550г лецитину (фосфатидилхоліну); допоміжна речовина – лактоза.

Експериментальні дослідження ліпофлавону проводили на білих безпород­­них щурах обох статей (150-220 г) і безпородних кролях-самцях (2,3-2,5 кг), що вирощені в розпліднику віварія ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету згідно з санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP.

Вивчення ліпофлавону для лікування серцево-судинної патології включало три етапа досліджень:

* вивчення кардіопротекторної дії ліпофлавону на різних моделях експериментальних уражень міокарду;

- дослідження протизапальних властивостей ліпофлавону;

- з’ясування гіполіпідемічних властивостей ліпофлавону.

Нами були використані основні експериментальні моделі ураження міокарду (рис. 1): доксорубіцинова кардіоміопатія (субхронічне ураження міо­­­кар­­ду) (Яковлева Л.В., Ивахненко А.К., Сахарова Т.С., 2000; Деримед­­відь Л.В., 2002); катехоламінобумовле­­ні ураження - ізадриновий міокардит (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001), адреналіновий міокар­­­дит (Вишневская О.П., 1954); вазопресинобумовлене ураження – пітуїтри­новий коронароспазм (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

*Модель:*

Холестеринова

гіперліпідемія

*Моделі:*

Доксорубіцинова кардіо­міопатія

Ізадриновий міокардит

Адреналіновий міокардит

Пітуїтриновий коронаро­спазм

Кардіопротекторна

активність

Гіполіпідемічна

активність

Протизапальна

активність

*Моделі:*

Карагеніновий набряк

Зимозановий набряк

Рис. 1. Схема вивчення фармакологічних властивостей ліпофлавону.

Скринінгове вивчення кардіопротекторної активності ліпофлавону проводили на моделі субхронічної патології міокарду в щурів – доксо­рубіциновій кардіоміопатії. Досліджуваний препарат вводили внутрішньо­венно (щоденно у вигляді водного розчину в хвостову вену) в дозах 31 мг/кг, 94 мг/кг, 188 мг/кг у лікувально-профілактичному режимі**:** за 3 доби до та через 4 доби після введення доксорубіцину. Для скринінгових досліджень були вибрані найбільш оптимальні дози ліпофлавона, виходячи з його складу:188 мг/кг – це сумарна доза ліпофлавона, яка перерахована з умовно-терапевтичної дози (УТД) кверцетину (5 мг/кг); 94 мг/кг - доза, еквівалентна 1/2УТД кверцетину; 31 мг/кг - еквівалентна 1/6УТД кверцети­ну. Лікувально-профілактичний режим введення був використаний також на моделі ізадринового міокардиту: досліджувані препарати (ліпофлавон - внутрішньовенно, кверцетин - перорально) вводили за 1 годину до розчину ізадрину та через 2 години після протягом всього періоду моделювання патології (4 дні).

У подальших дослідженнях на моделі адреналінового міокардиту та пітуїтринового коронароспазму ліпофлавон вводили внутрішньовенно в профілактичному режимі за 4-и доби в дозі 94 мг/кг до введення адреналіну і пітуїтрину.

За даними літератури (Чекман И.С., Горчакова Н.А., 2002) кардіо­протекторна активність (КПА) – це інтегральний показник, який характеризує ступінь покращення функціональних показників у міокарді. При проведен­ні експериментальних досліджень нами для більшої наочності було використане узагальнене значення КПА (%), до якого увійшли зміни у % по відношенню до відповідної групи контрольної патології таких показни­­ків: виживання тварин, ЕКГ, масового коефіціенту серця, антицитолітич­ної та антиоксидантної активності, стану метаболічних процесів у міокарді.

Кардіотоксичну дію доксорубіцину, ізадрину, адреналіну гідрохлориду, пітуїтрину та кардіопротекторні властивості ліпофлавону та кверцетину оцінювали з використанням електрокардіографу ЕК1Т 03 М2 у другому стандартному відведенні за електрокардіографічними показниками функціонального стану міокарду: частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний показник (СП), амплітуди зубців PQ, QRS та зубці R, T, зміщення сегменту ST від ізолінії.

Ступінь альтеративних, проліферативних процесів у міокарді та протизапальні властивості ліпофлавону визначали за показником масового коефіцієнту серця (МКС), який розраховували за формулою:

Маса серця щура

× 100%

Маса щура

МКС = =

Активність цитолітичних процесів при всіх модельних ураженнях міокарду оцінювали за активністю маркерного ферменту цитолізу аспартатамінотрансферази (АсАТ), який визначали за методом Райтмана - Френкеля (Reitman S., Francel S., 1977).

Оскільки механізм дії кверцетину, який входить до складу ліпофлаво­ну, реалізується через інгібування процесів ВРО, необхідним було оцінити інтенсивність даного процесу, а також стан антиоксидантної системи (АОС) в міокарді за такими біохімічними показниками: інтенсивність ВРО (за рівнем ТБК-реактантів), стан АОС (за рівнем відновленогоглутатіону (G-SH), активністю cупероксиддисмутази (СОД) та каталази).

На всіх модельних патологіях міокарду в гомогенаті тканини міокарду і в сироватці крові рівень ТБК-реактантів визначали за реакцією з 2-тіо­­­барбітурової кислоти; кількість G-SH – зареакцією з реактивом Елмана (Ме­­тоды оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной систе­­­мы организма (Методические рекомендации), 2000). На моделях док­со­­­рубіцинової кардіоміо­па­тії і ізадриновому міокардиті активність ката­­ла­­­зи визначали за реакцією з 4% розчином молібдату амонію (Королюк М.А., Іванова Л.І., 1988); активність СОД – за методом, який базується на фото­метричному визна­ченні швидкості інгібування супероксиддисмутазою ауто­­­­окиснення адрена­ліну (Брусова О.С., Герасимова А.М., 1976). Метабо-лічні процеси в міокар­ді визначали за рівнем глікогену (Прохорова С.А., 1995).

Гістологічне вивчення міокарду проводили на моделі ізадринового міокардиту в щурів. На даній моделі проводили напівкількісну оцінку ступеня ураження тканин міокарду в балах.

У роботі більшість досліджень проведено в порівнянні з пероральною формою кверцетину (субстанцією) виробництва ЗАО НПЦ “Борщагівсь­кого хіміко-фармацевтичного заводу”, який обрали як референс-препарат. В експериментах по вивченню кардіопротекторної, протиза­пальної, гіполіпідемічної активності референс-препарат вводили внут­рішньо­шлунк­ово в дозі 5 мг/кг (за антиоксидантною, кардіопротек­торною, протизапаль­­ною активністю) (Сахарова Т.С., 2001; Деримедвідь Л.В., 2002) у анало­­гічних введенню ліпофлавону режимах. На моделі адреналінового міокар­­диту препаратом порівняння була обрана ін’єкційна водорозчинна форма кверцетину – препарат корвітин, виробництва ЗАО НПЦ “Борщагівсь­­кого хіміко-фармацевтичного заводу”, який вводили внутрішньовенно в умовно-терапевтичній дозі 31,5 мг/кг.

Для підтвердження доцільності застосування ліпофлавону при захворюваннях серцево-судинної системи, які можуть супроводжуватися запальними реакціями і гіперліпідемією, вивчали протизапальні і гіполіпідемічні властивості липофлавону.

Протизапальну активність ліпофлавону оцінювали на моделях зимоза­нового і карагенінового набряків лапи в щурів (Доклінічні дослідження лікарських засобів, 2001).

Вивчення гіполіпідемічних властивостей ліпо­флавону проводили на моделі гіперліпідемії в кролів, яку викликали шляхом внутрішньо-шлункового введення тваринам холестерину в дозі 0,3 г/кг у вигляді емульсії на соняшниковій олії протягом 3-х місяців (Климов А.Н., Рыженков В.Е., 1988). Оцінку гіполіпідемічної дії ліпофлавону проводили через 1,5 і 3 місяці експерименту.

У сироватці крові визначали рівень загального холестерину за методом Ілька (Розенцвейг К.И., 1962). Вміст тригліцеринів, ліпопротеїнів низької щільності визначали за допомогою лабораторних діагностикумів фірми “Lachema” (Чехія). У зв`язку з тим, що при гіперліпідемії спостерігається активація проце­сів ВРО та цитолізу (Кучеренко О.Д., Погорелов В.Н., 2000) нами були вивчені показники в сироватці крові, які характеризують інтенсивність процесів ВРО (вміст ТБК-реактантів) та процесу цитолізу (активність АсАТ), як описано вище.

Статистичну обробку результатів проводили методами математичної статистики з використанням критерію Стьюдента (t) (Стентон Г., 1999).

### Результати та їх обговорення. Першим етапом фармакологічного вивчення ліпофлавону було скринінгове дослідження його кардіопро­текторної активності на моделі доксорубіцинової кардіоміопа­тії з метою визначення ефективної дози. В результаті проведенних досліджень було встановлено, що найбільш виражену кардіопротекторну активність ліпофлавон проявив у дозах 94 і 188 мг/кг (рис. 2).

Рис. 2. Залежність кардіопротекторної активності (КПА) ліпофлавону від дози на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії в щурів.

У ході експериментальних досліджень на моделі ізадринового міокардиту доведено, що за більшістю досліджуваних показників - рівнем ТБК-реактантів у гомогенаті міокарду і в сироватці крові; активністю фер-менту АсАТ у сироватці крові; величиною МКС; показниками ЕКГ (ЧСС, СП, сегмент ST) кардіопротекторна активність ліпофлавону в дозі 94 мг/кг не поступалася такій у дозі 188 мг/кг. Виходячи з цього, для подальших експериментальних досліджень використовували ліпофлавон у дозі 94 мг/кг на моделях адреналінового міокардиту і пітуїтринового коронароспазму.

Кардіопротекторну активність ліпофлавону на моделях доксо-рубіцинової кардіоміопатії, ізадринового та адреналінового міокардиту оцінювали, перш за все, за показником виживання тварин (табл. 1).

Таблиця 1

Виживання тварин під дією ліпофлавону та референс-препаратів на різних моделях ураження міокарду в порівнянні з контрольною патологією

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Модель ураження  міокарду | Препарати | Дози,мг/кг | % виживання тварин |
| Доксорубіцинова кардіоміопатія | Ліпофлавон | 188 | 90 |
| 94 | 80 |
| 31 | 60 |
| Кверцетин | 5 | 80 |
| Ізадриновийміокардит | Ліпофлавон | 188 | 87,5 |
| 94 | 87,5 |
| Кверцетин | 5 | 75 |
| Адреналіновийміокардит | Ліпофлавон | 94 | 87,5 |
| Корвітин | 31,5 | 75 |

Використані нами модельні патології міокарду супроводжувалися змінами показників ЕКГ: порушенням ЧСС (всі модельні патології), зниженням СП, порушенням скорочувальної функції міокарду (доксорубіцинова кардіоміопатія), зміщенням сегменту ST від ізолінії (доксорубіцинова кардіоміопатія, ізадриновий та адреналіновий міокардит). На різних моделях ураження міокарду в групі тварин, яким вводили ліпофлавон, спосте­рігали нормалізацію показників ЕКГ. Так, на моделі ізадринового міокардиту відбувалось достовірне знижен­­­ня ЧСС на 18-21% порівняно з групою тварин контрольної патології. На моделі ізадри­­­нового міокардиту в групі тварин, яким на тлі патології вводили препарат порівняння кверцетин, спостерігалася лише тенденція (на 10%) до нормалі­зації значення ЧСС. Антиаритміч­­ний ефект як досліджуваного препарату, так і референс-препаратів на моделях доксорубіцинової кардіо­міопатії, адреналінового міокардиту, пітуїтринового коронароспазму був вираженим в рівній мірі.

В результаті проведених досліджень на різних моделях ураження міокарду встановлено, що формування модельної патології, незалежно від виду кардіотоксичного агенту, супроводжувалось розвитком альтера­тивних та проліферативних процесів у міокарді, про що свідчило підвищення МКС у середньому в 1,5 разу. Найбільш виражений нормалізуючий вплив на показник МКС ліпофлавон у дозах 94 мг/кг і 188 мг/кг проявив на моделі ізадринового міокардиту, про що свідчило достовірне зниження МКС (на 24% та 34%) відносно аналогічного показ­ника в групі тварин з контрольною патологією (табл. 2). При ураженнях міокарду референс-препарати поступалися ліпофлавону.

Таблиця 2

Зниження масового коефіціенту серця під дією ліпофлавону та референс-препаратів на різних моделях ураження міокарду в порівнянні з контрольною патологією

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Модель ураження міокарду | Препарати | Дози, мг/кг | МКС, % |
| Доксорубіцинова  кардіоміопатія | Ліпофлавон | 188 | 28 |
| Ліпофлавон | 94 | 25 |
| Кверцетин | 5 | 23 |
| Ізадриновий  міокардит | Ліпофлавон | 188 | 34 |
| Ліпофлавон | 94 | 24 |
| Кверцетин | 5 | 7 |
| Адреналіновий  міокардит | Ліпофлавон | 94 | 10 |
| Корвітин | 31,5 | 8 |

Розвиток будь-якої модельної патології супро­воджуєть­ся достовірним зниженням активності ендогенної антиоксидан­­тної системи організму, що проявлялось зниженням рівня G-SH, а також зменшенням активності фер-ментів СОД і каталази (Кобилінська Л.І. та співавт., 2000; Деримедвідь Л.В., 2002).

Позитивний вплив ліпофлавону на рівень G-SH спостерігався на всіх модельних патологіях міокарду. Максимальну глутатіонзберігаючу активність досліджуємий препарат проявляв на моделі адреналінового міокардиту в дозі 94 мг/кг (підвищення рівня G-SH на 60% в гомогенаті міокарду) та на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії в дозі 188 мг/кг (на 91% в сироватці крові) в порівнянні з контрольною патологією (р≤0,05). Дія кверцетину на моделі пітуїтринового коронароспазму і корвітину на моделі адреналі­­нового міокардиту дозволила говорити лише про тенденцію до підвищення рівня G-SH.

Наведені в таблиці 3 результати експериментальних досліджень свідчать, що ліпофлавон в дозі 188 мг/кг найбільш виражено підвищував активність СОД (на 95%-96%) в гомогенаті міокарду та сироватці крові і в дозі 94 мг/кг (90% і 61%) відповідно на моделі доксорубіци­­нової кардіо­міопатії (р≤0,05) та каталази (на 40%-41%) в гомогенаті міокарду на моделі ізадринового міокардиту (р≤0,05).

Таблиця 3

Вплив (у%) ліпофлавону та референс-препаратів на стан антиоксидантної системи на різних моделях ураження міокарду в щурів

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель ураження  міокарду | Препарати,  дози, мг/кг | G-SH | | СОД | | Каталаза | |
| Гомо-генат | Сиро-  Ватка | Гомо-  генат | Сиро-  ватка | Гомо-генат | Сиро-ватка |
| Доксорубі-ци­нова  кардіоміо-патія | Ліпофлавон  188  94 | ↑28  ↑23 | ↑91  ↑54 | ↑95  ↑90 | ↑96  ↑61 | ↑36  ↑14 | ↑19  ↑11 |
| Кверцетин  5 | ↑26 | ↑50 | ↑43 | ↑72 | ↑21 | ↑15 |
| Ізадрино-вий міокардит | Ліпофлавон  188  94 | ↑30  ↑20 | ↑33  ↑41 | ↑27  ↑25 | ↑29  ↑26 | ↑41  ↑40 | ↑18  ↑16 |
| Кверцетин  5 | ↑5 | ↑54 | ↑9 | ↑17 | ↑28 | ↑8 |
| Адреналі­но­вий міокардит | Ліпофлавон  94 | ↑60 | ↑29 | - | - | - | - |
| Корвітин  31,5 | ↑31 | ↑5 | - | - | - | - |
| Пітуїтрино­вий коронаро­спазм | Ліпофлавон  94 | ↑23 | ↑13 | - | - | - | - |
| Кверцетин5 | ↑1 | ↑5 | - | - | - | - |

Вплив препарату порівняння кверцетину на активність ферментів ендогенної антиоксидантної системи, а саме СОД (підвищував на 43% в гомогенаті міокарду та на 72% в сироватці крові на моделі доксору­­біцинової кардіоміопатії; на 9% і 17%, відповідно, на моделі ізадринового міокар­диту) та каталази (підвищував у середньому на 21% і 28% на моделях доксорубіцинової кардіоміопатії і ізадринового міокардиту) був значно мен­­ший, ніж при введенні ліпофлавону.

Таким чином, ліпофлавон, на відміну від кверцетину, чинив більш вираже­ний позитивний вплив на досліджувані показники ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту.

Як відомо, розвиток модельної патології незалежно від виду кардіоток­­сич­­ного агенту, супро­воджується підсиленням процесів ВРО та цитолізу, що виражається в підвищенні вмісту ТБК-реактантів у міокарді та сироват­ці крові і активності ферменту АсАТ у сироватці крові (Кульчицкий О.К. и соавт., 2001). Оскільки ліпофла­вон та референс-препарати за механізмом дії є антиоксидантами (Ковалев В.Б. и соавт., 1999; Караванская И.Л., 2001), їх засто­­сування призводило до зниження концентрації продуктів ВРО (рівня ТБК-реактантів), а також, за рахунок цього, підвищення мембранопротекторної дії: зниження активності АсАТ у сироватці крові (табл. 4).

Таблиця 4

Зниження показників (у %) інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення та цитолізу під дією ліпофлавону та референс-препаратів на різних моделях ураження міокарду в порівнянні з контрольною патологією

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Модель ураження міокарду | Препарати,  Дози, мг/кг | В сироватці крові | | В гомогенаті |
| ТБК-реактантів | АсАТ | ТБК-  реактантів |
| Доксорубіцинова кардіоміопатія | Ліпофлавон,  188  94 | 45  39 | 28  20 | 30  25 |
| Кверцетин,  5 | 43 | 14 | 28 |
| Ізадриновий  міокардит | Ліпофлавон,  188  94 | 72  71 | 31  27 | 60  54 |
| Кверцетин,  5 | 32 | 14 | 43 |
| Адреналіновий  міокардит | Ліпофлавон,  94 | 61 | 17 | 43 |
| Корвітин,  31,5 | 17 | 3 | 26 |
| Пітуїтриновий  коронароспазм | Ліпофлавон,  94 | 33 | 21 | 37 |
| Кверцетин,  5 | 7 | 15 | 8 |

Ліпофлавон в дозах 94 мг/кг і 188 мг/кг ефективніше, ніж кверцетин на моделі ізадринового міокардиту гальмував процеси ВРО та цитолізу: зниження рівня ТБК-реактантів на 71% і 72% в сироватці крові та на 54 і 60% в гомогенаті міокарду відповідно; та активності ферменту АсАТ на 27% і 31% відповідно (р≤0,05). На моделі адреналінового міокардиту при введенні ліпофлавону було зареєстровано зниження рівня ТБК-реактантів в сироватці крові на 61%, в гомогенаті міокарду на 43% на відміну від корвітину (17% та 26% відповідно).

Аналіз дії ліпофлавону та референс-препаратів на інтенсивність ВРО та цитолізу показав, що препарати здатні досить виражено пригнічувати ці процеси, що співпадає з даними літератури (Горчакова Н.О. та співавт., 2000), але найбільш виражену антиоксидантну та антицитолітичну актив­ність виявляв ліпофлавон.

Аналізуючи експериментальні дані дії ліпофлавону в щурів, одержані на чотирьох моделях ураження міокарду, можна зробити висновок, що за даними показниками найбільш виражену дію ліпофлавон чинив на моделях доксорубіцинової кардіоміопатії і ізадринового міокардиту при лікувально-профілактичному режимі введення, найменшу – на моделі пітуїтринового коронароспазму при профілактичному режимі. Це не випадково, що при лікувально-профілактичному режимі введення ми спостерігали максимальну кардіопротекторну активність ліпофлавону порівняно з профілактичним, оскількі в даній ситуації не лише проводиться терапія захворювання, але й забезпечується їй можливість здійснитися.

Дані літератури переконливо свідчать про порушення метаболічних процесів у серці при захворюваннях міокарду (Барсель В.А., 1998; Белоус А.М. и соавт., 1998; Габинский Я.Л. и соавт., 1998). У зв’язку з цим нами був вивчений вплив ліпофлавону на процеси обміну за вмістом глікогену в міокарді. Встановлено, що в щурів на моделях доксорубіцинової кардіоміопатії, ізадринового міокардиту, адреналінового міокардиту спостерігалося зниження вмісту глікогену щодо інтактних тварин. Відмічено, що більш сильніший вплив ліпофлавону (підвищення глікогену на 16%), ніж корвітину (8%) був зареєстрован на моделі адреналінового міокардиту.

Кардіопротекторну активність ліпофлавону на моделі ізадринового міокардиту в щурів оцінювали також морфологічними методами досліджень. На тлі ізадрин-індукованої патології середній бал ураження в групі тварин, що одержували кверцетин, був в 1,6 разу вищий, ніж у групі, якій вводили ліпофлавон. Аналіз результатів гістологічних досліджень показав, що в групі тварин, які одержували на тлі патології препарат порівняння, виражений ступінь ушкодження спостерігався в 60% тварин, а помірний – у 40%. При застосуванні ліпофлавону виражений ступінь ураження був відмічений лише в 20% щурів, слабкий – у 40% тварин.

Таким чином, наявність вираженої кардіопротекторної дії ліпофлавону доведена на чотирьох моделях ураження міокарду на основі вивчення показників ЕКГ, даних біохімічного в тканинах міокарду та сироватці крові і гістологічного методів дослідження.

За допомогою порівняльного аналізу кардіопротекторної дії ліпофла­вону на різних моделях ураження міокарду доведено, що за більшістю показників ліпофлавон був максимально ефективний на моделі доксорубі­­цинової кардіоміопатії (50%) при лікувально-профілактичному режимі введення, що дозволяє вважати його перспек­тивним засобом для корекції ускладнень при проведенні хіміотерапії з використанням протипухлинних засобів: доксору­­­біцину, циклофосфану, фторурацилу. На всіх модельних патологіях міокарду за даною активністю препарати порівняння поступалися ліпофлавону. Ліпосо­маль­­на форма кверцетину перевер­шує референс-препарати за наступними видами активності: антици­толітичною в 2 рази (при ізадриновому міокардиті); антиоксидантною – в 2,5 разу, антиаритмічною – в 1,5 разу (при доксорубіциновій кардіоміопатії і адреналіновому міокардиті).

У зв'язку з тим, що захворювання серця, зокрема міокардити, кардіо­міопатії, ішемічна хвороба серця можуть супроводжуватися активацією процесів цитолізу, посиленням ексудативних і проліферативних процесів у міокарді (Ковалев В.Б. и соавт., 1999; Палеев Н.Р. и соавт., 2001), одним із завдань нашої роботи було вивчення антиексудативної дії ліпофлавону. Як показа­ли наші дослідження, на моделі карагенінового набряку лапи в щурів досліджувані препарати проявили антиексудативну дію. Під впливом ліпофлавону в дозах 94 мг/кг та 188 мг/кг відбувалося достовірне зниження набряку лапи щурів протягом перших трьох годин експерименту. Через 24 години після введення ліпофла­вону спостерігалось зменшення набряку в середньому на 40%, тоді як під впливом кверцетину – в середньому на 30%.

Проведений аналіз даних літератури показав, що протизапальна активність кверцети­ну зумовлена блокадою ключового ферменту каскаду біосинтезу лейкотриєнів – арахідонат-5-ліпоксигенази (Кожухов С.М., Пархоменко О.М., 2001; Свінціцький А.С., 2003). У зв'язку з цим було доцільно вивчити вплив ліпофлавону на фазу ексудації запального процесу, провідна роль у розвитку якого належить лейкотриєнам (Клименко Н.А., 1997). Такою модельною патологією є модель зимозанового набряку. Аналіз експериментальних досліджень при зимозановому ураженні показав, що найбільшу антиексудативну активність проявили ліпофлавон у дозі 188 мг/кг (51% та 54%) на першій та другій годині експерименту та ліпофлавон у дозі 94 мг/кг на першій години експерименту (52%). Референс-препарат найбільшу антиексуда­тивну активність, що дорівню­вала 39%, проявив також на першій та другій годині експерименту. Усі препарати на даній моделі запалення діяли протягом всього терміну експерименту (4 години), про що свідчило достовірне зниження набряку лапи в щурів. Середня антиексудативна активність ліпофлавону в дозі 94 мг/кг склала 37%, ліпофлавону в дозі 188 мг/кг - 44%, кверцетину – 35%.

Проведені дослідження з вивчення протизапальної дії ліпофлавону підтверджують доцільність застосування препарату при патології міокарду, яка супроводжується активацією процесів запалення, цитолізу і вільнорадикального окиснення.

На теперешній час накопичена значна інформація щодо механізмів розвитку атеросклерозу, зокрема, сформульована концепція про існування вільнорадикальної ланки в патогенезі цього захворювання (Ланкин В.З., Тихазе А.К., 2001). В зв’язку з цим, доведена доцільність використання антиоксидантів (Кучеренко О.Д. и соавт., 2000) в терапії атеросклерозу. Експериментально і клінічно підтверджено, що кверцетин запобігає перекисному окисненню ЛПНЩ, інгібує локальні судинні механізми атерогенезу. Значну роль у гальмуванні атеросклеротичного процесу відіграє здатність кверцетину впливати на адгезивні властивості ендотелію (Ковалёв В.Б. и соавт., 1999). Дані літератури про гіполіпідемічну активність кверцетину стали підставою для вивчення гіполіпідемічної дії нової ліпосомальної форми кверцетину.

На моделі холестеринової гіперліпідемії в кролів встановлено виражену гіполіпідемічну активність ліпофла­вону, що підтвердилось зниженням всіх атерогенних чинників у сироватці крові: загального холестерину – в 1,5 разу, тригліцеринів – в 1,4 разу, ЛПНЩ – в 1,3 разу, та підвищенням рівня анти­­атероген­ного фактору – ліпопротеїнів високої щільності в 1,4 разу в порівнянні з контрольною патологією (р≤0,05). При лікуванні кролів кверцетином відмічалось лише достовірне зниження в 1,4 разу рівня загального холестерину.

Результати власних експериментальних досліджень і дані літератури (Руденко В.Г. та співавт., 1999; Зенков Н.К. и соавт., 2001) свідчать про те, що при модельній гіперліпідемії відбувається активація процесів ВРО (збільшення рівня ТБК-реактантів у сироватці крові на 23,5%) і розвиток мембранодеструктивних процесів (підвищення активності АсАТ у сироватці крові на 18%). Ліпосомальна форма кверцетину на відміну від пероральної форми кверцетину, виявила більш виражену антиоксидантну і мембранопротекторну дію, про що свідчило зниження рівня ТБК-реактантів на 20% і 10% та активності АсАТ на 16% і 8%, відповідно, порівняно з контрольною патологією.

Таким чином, різнобічно дослідивши дію ліпофлавону, нами доведена наяв­ність у нього вираженої кардіопротекторної активності. Кардіопротек­торна дія ліпофлавону реалізується за рахунок антиоксидантних, мембранопротекторних властиво­стей кверцетину, його здатності ефективно пригнічувати вільнорадикальне окиснення та нормалізувати антиоксидантний статус, а також за рахунок протизапальної дії кверцетину, яка обумовлена гальмівним впливом на медіатори запалення – лейкотриєни. Ефективність ліпофлавону також обумовлена мембранопротекторними, протизапальними і антиоксидант­ними властивостями лецитину, який також входить до складу препарату, як допоміжний компонент (Оборотова Н.А., 2001; Черный В.И., 2002) .

На підставі вищевикладеного можна стверджувати, що наявність кардіо­­­­­про­­тек­торної, гіполіпідемічної і протизапальної дії в ліпосомальної форми кверцети­ну дозволяють використовувати її в комплексній терапії патологій міокарду ішемічного і гіпоксичного генезу, гіперліпідемії, в патогенезі яких провідна роль належить активації процесів вільнорадикаль­ного окиснення і цитолізу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі теоретично та експериментально обгрунтовано доцільність застосування ліпофлавону для лікування серцево-судинних захворювань.

1. Встановлена виражена кардіопротекторна активність ліпофлавону в дозах 94 мг/кг та 188 мг/кг на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії (субхронічне ураження міокарду).

2. Досліджені та доведені виражені кардіопротекторні властивості ліпофлавону в дозі 94 мг/кг на катехоламін-обумовлених моделях ураження міокарду (ізадриновому і адреналіновому міокардитах).

3. З’ясовано, що ліпофлавон у дозі 94 мг/кг виявив більш виражену (в 1,4 разу) кардіопротекторну активність, ніж пероральна форма кверцетину на моделі ізадринового міокардиту.

4. Доведено, що ліпофлавон у дозі 94 мг/кг за показником виживання тварин, впливом на гальмування процесів цитолізу, вільнорадикального окиснення переважає препарат корвітин на моделі адреналінового міокардиту.

5. Порівнюючі кардіопротекторну дію на різних моделях ураження міокарду, встановлено, що більш виражену кардіопротекторну активність ліпофлавон виявив на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії (52%) у порівнянні з кверцетином (34,3%) та на моделі адреналінового міокардиту (48%) у порівнянні з корвітином (30%).

6. Встановлено антиексудативні властивості ліпофлавону, що переважають такі в кверцетину в 1,3 разу на моделях карагенінового і зимозанового запалення лапи щурів.

7. Доведено, що ліпофлавон проявляє гіполіпідемічну дію, яка виражається зменшенням рівня загального холестерину в сироватці крові в середньому в 1,5 разу, ліпопротеїнів низької щільності (атерогенний фактор) – в 1,3 разу та підвищенням рівня ліпопротеїнів високої щільності (антиатерогенний фактор) в 1,4 разу (р ≤ 0,05).

8. Кардіопротекторна дія ліпофлавону, яка реалізується через нормалізацію процесів вільнорадикального окиснення і стану антиокси­дантної системи та наявністю у нього гіполіпідемічних, протизапальних властивостей, дозволяє рекомендувати препарат в комплексній терапії кардіопатологій (гострого інфаркту міокарду, міокардиту, стенокардії), а також для попередження розвитку кардіодистрофії при проведенні хіміотерапії хворим на рак молочної залози.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Стефанов О.В., Л.В. Деримедвідь, С.М. Дроговоз, Т.О. Куценко, Г.В. Бєлік. Методичні рекомендації “Оптимізація вибору антиоксидантів у терапії серцево-судинних захворювань” – Х.: Вид-во НФаУ, 2003. – 30 с. (Особистий внесок здобувача: участь у теоретичному обгрунтуванні дослідження та підборі теоретичного матеріалу; проведення частини експериментів; участь у аналізі одержаних результатів, участь у підготовці та оформленні видання)

2. Бєлік Г.В., Столєтов Ю.В. Перспективи застосування ліпосомальних препаратів в кардіології // Медична хімія. - №3. - 2005.- С.109-114. (Особистий внесок здобувача: участь у теоретичному обгрунтуванні дослідження; проведення експеримента; аналіз одержаних результатів, участь у підготовці статті)

3. Бєлік Г.В. Досвід використання кверцетину в кардіології // Клінічна фармація. - Т.9. №1 . – 2005. – С. 4-7.

4. Бєлік Г.В., Деримедвідь Л.В., Горбань Е.М. Особливості кардіопро­тектор­них властивостей ліпосомальної форми кверцетину при експериментальному ізадриновому міокардиті // Медична хімія. - Т.7. №1. – 2005. – С.11-15. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту; аналіз одержаних результатів, участь у підготовці статті)

5. Бєлік Г.В., Григор’єва Г.С., Деримедвідь Л.В. Особливості кардіопро­текторної дії ліпосомальної форми кверцетину на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів // Ліки. - № 5-6. – 2004.- С. 60-63. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту; аналіз одержаних результатів, участь у підготовці статті)

6. Бєлік Г.В., Столєтов Ю.В., Дроговоз С.М., Григор’єва Г.С. Порівняння кардіопротекторної активності ліпосомальної та водорозчинної лікарських форм кверцетину // Фармаком. - № 4. – 2005. – С. 107-110. (Особистий внесок здобувача: участь у проведенні експерименту; аналіз одержаних результатів, участь у підготовці статті)

7. Вовк Г.В., Ушаков С.В., Бєлік Г.В. Досвід використання антиоксиданту кверцетину в кардіології //Тез. доп. наук. конф. молодих вчених та студ. НФаУ. – Харків. – 2002. – С.141.

8. Бєлих А.В., Бєлих О.В., Бєлік Г.В. Застосування антиоксидантних засобів для лікування серцево-судинних захворювань // Тез. доп. міжвуз. студ. наук. конф. – НФаУ. - Харків.- 2003. – С.134.

9. Саєнко Н., Стабецька О., Бєлік Г.В. Особливості дії ліпосомальної форми кверцетину при кардіоміопатії // Тез. доп. міжвуз. студ. наук. конф. – НФаУ. – Харків.- 2004. – С. 180.

10. Бєлік Г.В. Особливості протизапальної дії ліпосомальної форми кверцетину // Тез. доп. міжнар. студ. конф. «Молодь медицини майбутнього» 2005р. – Одеса. – 2005. – С. 104.

11. Бєлік Г.В. Вивчення кардіопротекторних властивостей ліпосомаль­ної форми кверцетину на моделі адреналінового мікронекрозу // “Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної галузі України” - Мат. VI Нац. з’їзду фармацевтів України 28-30 вересня 2005р. – Харків. – 2005. – С. 478.

12. Бєлік Г.В, Григор’єва Г.С. Переваги ліпосомальної форми кверцетину (препарату ліпофлавон) перед пероральною // Тез. доп. II наук-практ. конф. молодих вчених та спеціалістів “Актуальні проблеми фармакології та токсикології”, 22 грудня 2005р. – Київ. – 2005. – С. 5-6.

**Бєлік Г.В.** **Експериментальне обгрунтування використання ліпосомальної форми кверцетину при серцево-судинних захворюваннях. –** Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтичний університет, Харків, 2006.

Дослідження здійснене з метою фармакологічного вивчення кардіопротекторної активності та експериментального обгрунтування застосування ліпофлавону в терапії захворювань серцево-судинної системи. У зв’язку з цим вивчали кардіопротекторну дію ліпофлавону на різних моделях ураження міокарду, а також досліджували його протизапальні та гіполіпідемічні властивості.

Доведена наявність у ліпофлавону вираженої кардіопротекторної дії, яка перевершує таку в референс-препарату. Кардіопротекторна активність ліпофлавону реалізується через механізм антиоксидантної дії кверцетину (здатність ефективно пригнічувати вільнорадикальне окиснення, нормалізувати антиоксидантний статус) як складової ліпофлавону, і через антиоксидантні, мембранопротекторні, протизапальні властивості лецитину, який також входить до складу ліпофлавону.

Встановлена виражена протизапальна і гіполіпідемічна дія ліпофлавону.

Таким чином, в ході експериментальних досліджень встановлена кардіопротекторна дія ліпофлавону, що доводить перспективність його застосування для лікування захворювань серцево-судинної системи.

Ключові слова: ліпофлавон, кардіопротекторна активність, антиоксиданти, захворювання серцево-судинної системи, вільнорадикальне окиснення.

**Белик Г.В.**  **Обоснование использования липосомальной формы кверцетина при сердечно-сосудистых заболеваниях.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.03.05 – фармакология. – Национальный фармацевтический университет, Харьков, 2006.

Данное исследование выполнено с целью фармакологического изучения кардиопротекторной активности липосомальной формы кверцетина – препарата липофлавон и экспериментального обоснования его применения в терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В связи с этим изучено кардиопротекторное действие липофлавона на различных моделях поражения миокарда, а также исследованы его противовоспалительные и гиполипидемические свойства.

Показано, что липосомальная форма кверцетина обладает кардиопро­тектор­ной активностью, степень проявления которой на различных модельных патологиях миокарда можно представить следующим образом: доксорубициновая кардиомиопатия > адреналиновый миокардит > изадриновый миокардит > питуитриновый коронароспазм.

Анализируя результаты проведенных исследований, можно сделать вывод о том, что липофлавон на моделях доксорубициновой кардиомио­патии и изадринового миокардита превышал активность референс-препарата кверцетина, а на модели адреналинового миокардита – водораст­воримую лекарственную форму кверцетина – препарат корвитин. Влияние липофлавона на процессы свободнорадикального окисления наблюдалось наиболее выражено на моделях доксорубициновой кардиомиопатии и питуитринового коронароспазма и превышало препарат сравнения кверцетин в 2,3-2,5 раза соответственно.

В ходе проведенных экспериментальных исследований дока­зано, что липофлавон, в отличие от кверцетина и корвитина, досто­верно улучшал изучаемые биохимические показатели гомогената миокар­­да и сыворотки крови, характеризующие состояние антиоксидантной системы – уровень восстановленного глутатиона, активность супер­оксиддисмутазы и каталазы. По влиянию на показатели ЭКГ и мета­болические процессы в миокарде липофлавон вновь проявлял более выра­женное, по сравнению с референс-препаратами, нормализующее действие.

Таким образом, выраженный кардиопротекторный эффект липофлавона вероятно реализуется за счет угнетения процессов пероксидации, цитолиза, а также нормализации антиоксидантного статуса, показателей ЭКГ и метаболических процессов в миокарде.

Терапевтическая эффективность изучаемого препарата на модели доксорубициновой кардиомиопатии при лечебно-профилактическом режиме его введения позволяют применять липофлавон в комбинирован­ной терапии с противоопухолевыми препаратами для снижения их кардиотоксического действия на миокард.

На моделях каррагенинового и зимозанового отеков липофлавон проявлял противовоспалительное действие, превосходящее действие кверцетина в 1,3 раза, а на модели холестериновой гиперлипидемии выра­жен­ное гиполипидемическое действие, что позволило рекомендовать его в комплексной терапии кардиопатологий ишемического и гипоксического генеза, в патогенезе которых ведущая роль отводится активации процессов свободнорадикального окисления и цитолиза, а также при гиперлипидемии.

Ключевые слова: липофлавон, кардиопротекторная активность, антиоксиданты, заболевания сердечно-сосудистой системы, свободно­радикальное окисление.

**Belik G.V.** **The experimental substantiation of usage of guercetin liposomal form in cardiovascular diseases.** – Manuscript.

Thesis for reaching the scientific degree of the candidate of pharmaceutical sciences (PhD) on speciality – 14.03.05. – pharmacology. – National University of Pharmacy. – Kharkiv, 2006.

The aim of this study is pharmacological investigation of lipoflavon cardioprotective effect and experimental substantiation of this drug usage for treatment cardiovascular diseases.

It was established that lipoflavon has marked cardioprotective effect due to its ability to inhibit the free radical oxidation processes, improve the state of antioxidant system, the ECG parameters and metabolic processes in myocardium. The presence of cardioprotective effect was proved on 4 models of myocardium damage determing the ECG parameters and biochemical markers in myocardium and blood serum.

It was proved that lipoflavon is effective in different dosing regimens. That is uhy it may be used both for treatment and prevention of cardiovascular disorolers, especially in complex therapy (in combination wsth antitumor drugs decreasing their cardiotoxic effects or in combination with traditional drugs for treatment cardiovascular diseases).

It was also proved that lipoflavon has also antiinflammatory and hypolipidemic effects.

Thus, during our experiments the cardioprotective effect of lipoflavon, which allows to make the conclusion that the usage of lipoflavon for treatment cardiovascular disorders is useful, were studied.

Key words: lipoflavon, cardioprotective effect, antioxidants, cardiovascular diseases, free radical oxidation.

**Підписано до друку 16.03.2006 р.**

**Формат 60х90/16. Ум. друк. арк. 1,0**

**Обл.-вид. арк. 0,8. Тираж 100. Зам. № 137**

**Надруковано ПП “Арзамаєва В.П.”**

**61144, м. Харків-144, вул. Героїв праці, 17, к. 284.**

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>