

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.ф.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615:616.33/34:616.33:547.455.623

### ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ ДІОКСАГЛЮКАМІНУ, ОКСАГЛЮКАМІНУ І ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

В.В.Пропіснова, І.А.Зупанець, Л.В.Яковлева

Національний фармацевтичний університет

Вивчено вплив похідних аміноцукру глюкозаміну на секреторну активність шлунка та моторику травного каналу. Об'єктами дослідження були глюкозаміну гідрохлорид та синтетичні сполуки — діоксаглюкамін і оксаглюкамін. Використані наступні експериментальні моделі: виразки за методом Shay та метод "міток" за Stickey. У якості показників секреторної активності використовували: об'єм шлункового соку, рівень загальної кислотності та вільної соляної кислоти; моторну активність Ч-відношення шляху, який пройшла "мітка" по кишечнику, до загальної довжини кишечника. Речовини вводили перорально в дозах ED<sub>50</sub> та 2ED<sub>50</sub> за противиразковою дією. Встановлено, що досліджувані сполуки не мають істотної антисекреторної активності, однак вони чинять виражений противиразковий ефект, порівняний з ефектом ранітидину, що дозволяє припустити у сполук наявність здатності підвищувати захисні властивості слизової оболонки, тобто гастропротекторної дії. Діоксаглюкамін і оксаглюкамін у дозах, рівних ED<sub>50</sub>, а глюкозаміну гідрохлорид у дозі, рівній 2ED<sub>50</sub>, за противиразковою дією виявляють пригнічуючу дію на моторику ШКТ. Вказані властивості сполук можуть служити одним з компонентів їхньої гастропротекторної дії.

У терапії виразкової хвороби шлунка (ВХШ) застосовують різноманітні групи лікарських препаратів (антисекреторні, антибактеріальні, гастроцитопротектори тощо), більшість з яких є ксенобіотиками і має гепато- і нефротоксичну дію, а також викликає диспепсичні, вестибулярні розлади і т.п. [1, 2, 7, 9]. Крім того, кожна група лікарських засобів, які застосовуються для лікування ВХШ, як правило, обмежується якоюсь однією фармакологічною дією [1, 4, 5].

Зазначені недоліки обумовлюють пошук лікарських препаратів, здатних впливати на різні ланки патогенезу ВХШ. У зв'язку з цим перспективним напрямком при створенні ефективних противиразкових засобів є використання речовин природного походження і створення препаратів на їх основі.

Об'єктами нашого дослідження стали похідні аміноцукру глюкозаміну. Згідно з даними попередньо проведених скринінгових досліджень ці сполуки проявили противиразковий ефект на моделі експериментальної алкогольно-преднізолонової виразки шлунка.

З метою виявлення можливих механізмів противиразкової дії досліджуваних речовин вивчали їхній вплив на функціональну (секреторну і моторно-евакуаторну) активність шлунково-кишкового тракту (ШКТ).

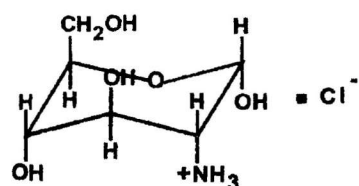
#### Матеріали та методи

До проведення експериментів тварини (нелінійні білі самці або самки з масою тіла 170-230 г або нелінійні білі миші-самці з масою тіла 18-22 г) містилися в стандартних клітках із площею 1320 см<sup>2</sup> (32,5x21,0 см) і 687,5 см<sup>2</sup> (40,0x33,0 см) не більше, ніж по 10 тварин у клітці при температурі 18-22°C при стандартному 12-годинному режимі освітлення і вільному доступі до корму і води.

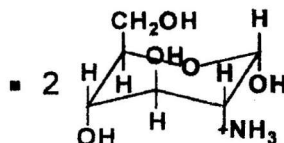
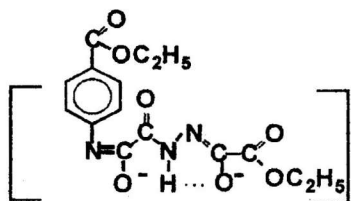
Перед проведенням досліджень тварини попередньо протягом 24-48 год перед експериментом голодували в клітках із ґратчастими підлогами з нержавіючого дроту для запобігання копрофагії при вільному доступі до питної води.

Об'єктами дослідження стали аміноцукор глюкозамін (гідрохлорид) і його синтетичні похідні діоксаглюкамін і оксаглюкамін (рис. 1).

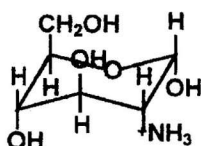
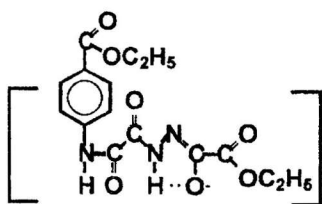
Досвіди з вивчення впливу препаратів на шлункову секрецію за методом H.Shay et al. (1954) [10] проводилися на нелінійних білих щурах обох ста-



глюкозаміну гідрохлорид



діоксаглюкамін



оксаглюкамін

Рис. 1. Хімічна структура досліджуваних сполук.

тей масою 170-230 г. Протягом 48 год тварини не одержували їжі при вільному доступі до води. Потім у шурів під барбаміловим наркозом (1% розчин барбамілу з розрахунку 0,8 мл на 100 г маси тіла тварини) розкривали черевну порожнину і накладали лігатуру на пілоричний сфінктер шлунка. Через 4 год накладали лігатуру на 2-й сфінктер. Тварин забивали, шлунок витягали, вміст відсмоктували і фільтрували.

Інтенсивність секреції оцінювали за об'ємом шлункового соку на 100 г маси тіла тварини та загальною і вільною кислотністю. В отриманих порціях шлункового соку визначали об'єм у мл/100 г маси тіла, рН, загальну кислотність і вміст вільної соляної кислоти титруванням 0,1 Моль розчином їдкою натру за Міхаелісом [10]. Загальну кислотність виражали у мл 0,1 Моль розчину їдкою натру, необхідного для нейтралізації 100 мл шлункового соку. Крім того, проводили макроскопічне патоморфологічне вивчення поверхні слизової шлунка з метою встановлення гастропротекторної дії: підраховували кількість виразок і точкових крововиливів.

Досліджувані сполуки вводили перорально за 2 год до накладання лігатури на пілорус у дозі рівній ED<sub>50</sub> за противиразковою дією. Як препарат порівняння використовували "Ранітидин" (KRKA, Словенія) у дозі 40 мг/кг, тому що цей препарат широко використовується в клініці для терапії виразкової хвороби і є ефективним протисекреторним засобом [6]. Контрольна група тварин одержувала дистильовану воду.

Вивчення впливу сполук на евакуаторну функцію шлунка і моторну активність кишечника проводили за методом J.S.Stickney et al. (1951) з реєстрацією швидкості просування пофарбованої

мітки по травному каналу [10]. Експерименти проводилися на білих мишах-самцях масою 18-22 г, у якості мітки використовувалося активоване вугілля. Тваринам, що голодували протягом 24 годин, внутрішньошлунково вводили досліджуваний препарат у дозах, рівних ED<sub>50</sub> і 2ED<sub>50</sub> за противиразковою дією, для оцінки залежності "доза-ефект". Контрольна група тварин одержувала дистильовану воду. Через 1 год вводили 10% вугільну суспензію в 2% крохмальному клейстері з розрахунку 0,5 мл на мишу. Через 40 хв тварин виводили з експерименту дислокацією шийних хребців. Потім у піддослідних і контрольних тварин проводили вимір у сантиметрах абсолютної довжини кишечника і шляху, пройденого контрастною масою по кишечнику. Як інтегральний показник, що характеризує силу перистальтики (ШКТ), розраховували відрізок кишечника (у %), пройдений контрастною масою за відношенням до абсолютної довжини кишечника.

#### Результати та їх обговорення

Підвищена секреція шлункового соку при виразковій хворобі є одним з провідних агресивних факторів у процесі ульцерогенезу, тому вивчення впливу нових гастропротекторних препаратів на зазначений фізіологічний процес (стимуляцію або інгібування кислотоутворення) є важливим етапом при доклінічному вивченні даної групи лікарських засобів [13, 15, 18].

Обрана нами методика має таку перевагу, що при її використанні можна не тільки визначити вплив сполук на секрецію шлункового соку, але й оцінити їх гастропротекторний ефект.

Результати дослідження впливу глюкозаміну гідрохлориду, діоксаглюкаміну та оксаглюкаміну

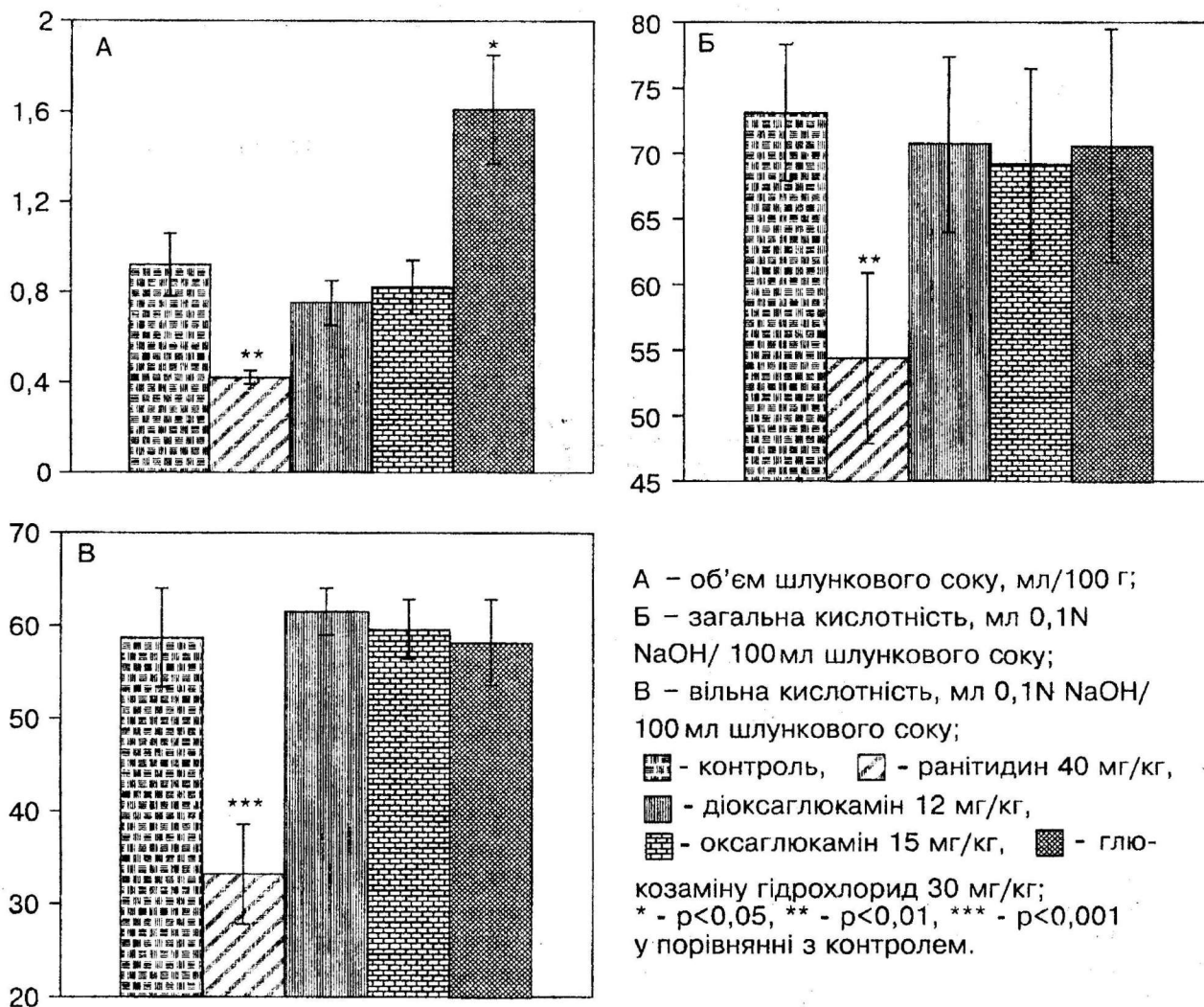


Рис. 2. Вплив діосаглукаміну, оксаглукаміну та глюкозаміну гідрохлориду на показники секреторної активності шлунка щурів при пероральному введенні (n=40).

на секреторну активність шлунка представлені на рис. 2.

Отримані результати свідчать про відсутність у синтетичних похідних глюкозаміну вираженого впливу на базальну шлункову секрецію соляної кислоти. Так, оксаглукамін і діосаглукамін у дозі, рівній ED<sub>50</sub>, за противиражковою дією практично не змінювали об'єм шлункового соку в порівнянні з контролем (діосаглукамін знижував його на 18,5%, оксаглукамін Ч — на 10,9%, (p>0,05). При вивченні загальної кислотності встановлено, що у випадку застосування оксаглукаміну даний показник знизився усього на 5,3% стосовно значень контрольної групи тварин і такі розходження також були недостовірні (p>0,05). Одночасно спостерігалася незначне підвищення вільної кислотності.

Аналогічні зміни в співвідношенні загальної і вільної кислотності спостерігалися й у групі тварин, які одержували діосаглукамін: у контрольній групі вільна кислотність складала 58,7±5,3 мл при загальній кислотності 73,1±5,2 мл, у піддослідній групі ці значення склали 61,5±2,5 і 70,7±4,7 мл відповідно. Також слід зазначити невірність розходжень значень контролю і досліду.

При аналізі впливу глюкозаміну гідрохлориду було встановлено, що введення препарату в дозі 30 мг/кг сприяло підвищенню об'єму шлункової секреції на 75% (до 1,61±0,24 мл на 100 г маси тіла тварини, p<0,05), а значення загальної і вільної кислотності наближались до значень контролю (70,6±4,9 мл і 58,2±4,6 мл відповідно).

Препарат порівняння "Ранітидин" знижував об'єм шлункового соку в 2,2 рази в порівнянні з контролем і вірогідно зменшував загальну і вільну кислотність на 25,6% (p<0,01) і 43,4% (p<0,001) відповідно.

У порівнянні з активністю досліджуваних сполук антисекреторна ефективність ранітидину також була достовірною (рис. 2).

При проведенні макроскопічного патоморфологічного обстеження поверхні слизової шлунка в контрольній групі тварин виявлялися точкові крововиливи, слизова мала блідий колір зі слабко вираженою складчастістю, а в окремих випадках спостерігалися одиничні виразки. При застосуванні досліджуваних речовин ці явища зникали.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок про відсутність у досліджуваних сполук вираженого впливу на показники базаль-



Таблиця

Вплив діоксаглюкаміну, оксаглюкаміну та глюкозаміну гідрохлориду на показники моторної активності шлунково-кишкового тракту мишей при пероральному введенні

Сполука, що досліджується	n	Доза, мг/кг	Абсолютна довжина кишечника, см	Шлях, пройдений контрастною масою, см	Просування контрастної маси за 40 хв, %	Активність, %
Контроль	6	-	63,6±0,7	42,5±1,5	66,8	-
Діоксаглюкамін	6	12,0	62,4±1,2	35,8±1,8 p<0,02	57,4	↓14,1
	6	24,0	63,1±0,7	37,3±1,3 p<0,05	59,1	↓11,5
Контроль	9	-	63,2±1,1	41,2±2,6	62,2	-
Оксаглюкамін	7	15,0	61,9±1,0	32,4±2,2 p<0,05	52,3	↓15,9
	6	30,0	62,3±1,1	36,4±1,9	58,4	↓6,1
Глюкозаміну гідрохлорид	6	30,0	62,8±0,8	35,2±2,6	56,0	↓10,0
	6	60,0	62,5±1,2	32,0±1,9 p<0,02	51,2	↓17,7

Примітка. p — достовірність різниці відмінностей за відношенням до контрольних тварин.

ної шлункової секреції. Слабке зниження секреції при застосуванні діоксаглюкаміну можна розглядати як тенденцію, а наявність гастропротекції на такій моделі свідчить про здатність цього препарату захищати слизову шлунка від агресивного впливу шлункового соку.

Відомо, що порушення рухової функції шлунка і дванадцятипалої кишки часто сприяють патології ШКТ і є патогенетичною основою для формування сполучених гастроентерологічних захворювань [8, 11, 17]. Тому корекція порушень функціональних взаємозв'язків органів травлення повинна оцінюватися як важлива складова частина комплексної терапії при захворюванні травної системи [3]. Крім того, згідно з даними літератури процес ульцерогенезу супроводжується значним посиленням гастродуоденальної моторики [13]. Установлено, що засоби, які мають здатність розслаблювати гладку мускулатуру шлунка (папаверин, простагландини), запобігають виразкоутворенню в умовах моделювання етанолової виразки [12, 14, 16]. Тому було цікаво вивчити вплив похідних глюкозаміну на рухову активність травного каналу.

Експерименти з дослідження дії діоксаглюкаміну, оксаглюкаміну і глюкозаміну гідрохлориду на моторну активність ШКТ показали (табл.), що введення сполук чинило різноспрямований вплив на моторику травного каналу. Застосування діоксаглюкаміну та оксаглюкаміну приводило до пригнічування перистальтики кишечника, причому залежність "доза-ефект" носила обернено-пропорційний характер: чим вище доза препарату, який вводиться, тим ефект був більш слабким. При введенні оксаглюкаміну в дозі 15 мг/кг рухова активність шлунково-кишкового тракту знижувалася на 15,9% (p<0,05), а збільшення дози до 30 мг/кг викликало зменшення цього ефекту в 2,6 рази — до 6,1%. Аналогічні, хоча і

менш виражені зміни, спостерігалися при застосуванні діоксаглюкаміну в дозах 12 і 24 мг/кг — перистальтика кишечника в даному випадку пригнічувалася на 14,1 (p<0,02) і 11,5% (p<0,02) відповідно.

Слід зазначити характер зниження моторики кишечника при застосуванні глюкозаміну гідрохлориду. Як видно з таблиці, зміна показників при введенні різних доз препарату виражалася в прямопропорційній залежності. Так, у дозі 30 мг/кг глюкозаміну гідрохлорид знижував активність перистальтики на 10%, а в дозі 60 мг/кг — на 17,7% (p<0,02).

За результатами проведеного експерименту можна зробити висновок про те, що досліджувані похідні аміноцукру глюкозаміну чинять пригнічуючий вплив на рухову активність шлунково-кишкового тракту, причому залежність "доза-ефект" при застосуванні глюкозаміну гідрохлориду носить прямо-, а при застосуванні оксаглюкаміну і діоксаглюкаміну оберненопропорційний характер.

## ВИСНОВКИ

1. Досліджувані сполуки не мають істотної антисекреторної активності, тобто механізм їх антиульцерогенної дії не пов'язаний із пригніченням агресивних факторів. Однак вони чинять виражений противиразковий ефект, який можна порівняти з ефектом ранітидину, що дозволяє припустити у сполук наявність здатності підвищувати захисні властивості слизової оболонки, тобто гастропротекторної дії.

2. На підставі експериментальних даних установлено, що діоксаглюкамін і оксаглюкамін у дозах, рівних ED<sub>50</sub>, а глюкозаміну гідрохлорид у дозі 2ED<sub>50</sub> за противиразковою дією виявляють пригнічуючу дію на моторику ШКТ. Здатність сполук пригнічувати моторику ШКТ може служити одним з компонентів їхньої гастропротекторної дії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия (Руководство для врачей)*. — М.: Универсум, 1997. — С. 311-322.
2. Борисов Ю.Ю. // *Тер. архив*. — 1990. — Т. 62, №2. — С. 43-45.
3. Григорьев П.Я., Гриценко И.И., Яковенко Э.П., Сиротенко А.С. *Диагностика и лечение болезней пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки*. — Днепропетровск, 1995. — 193 с.
4. *Лекарственные препараты в России: Справочник*. — М.: АстраФармСервис, 1998. — 1600 с.
5. Минушкин О.Н. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.* — 1995. — №3. — С. 154.
6. Оболенцева Г.В., Брюзгілова Л.П. // *Вісник фармації*. — 1995. — №3-4. — С. 92-94.
7. Окорочков А.Н. *Лечение болезней внутренних органов: Практ. рук-во в 3-х т.* — М.: Высш. школа; Витебск: Белмедкнига, 1997. — Т. 1. — С. 259-322.
8. Решетиллов Ю.И. // *Врачебное дело*. — 1989. — №2. — С. 68-71.
9. *Руководство по гастроэнтерологии: В 3-х т. / Под общ. ред. Ф.И.Комарова и А.Л.Гребенева*. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1: *Болезни пищевода и желудка*. — С. 456-543.
10. Яковлева Л.В., Оболенцева Г.В., Брюзгілова Л.П. *Експериментальне вивчення нових противиразкових препаратів*. — В кн.: *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. О.В.Стефанова*. — К.: Авіцена, 2001. — С. 321-333.
11. Drossman D.A. // *Gastroenterology*. — 1987. — Vol. 92, №5, Pt. 1 (2). — P. 1267-1270.
12. Efentakis M., Dressman J.B. // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1998. — Vol. 23, №2. — P. 97-102.
13. Hep A., Pospisilova J., Dolina J. et al. // *Vnitr. Lek.* — 1998. — Vol. 44, №7. — P. 396-399.
14. Krantis A., Mattar K., Glasgow I. // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, №5, Pt. 1. — G. 897-903.
15. Rastogi L., Patnaik G.K., Dikshit M. // *Pharmacol. Res.* — 1998. — Vol. 38, №2. — P. 125-132.
16. Takeuchi K., Okada M., Niida H., Okabe S. // *J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics*. — 1999. — Vol. 248, №2. — P. 836-841.
17. Usami A., Mizukami Y., Onji M. // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43, №11. — P. 2392-2397.
18. Winzell M.S., Lowe M.E., Erlanson-Albertsson C. // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115, №5. — P. 1179-1185.

УДК 615:616.33/34:616.33:547.455.623

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ДИОКСАГЛЮКАМИНА, ОКСАГЛЮКАМИНА И ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

В.В.Прописнова, И.А.Зупанец, Л.В.Яковлева

Изучено влияние производных аminosахара глюкозамина на секреторную активность желудка и моторику пищеварительного тракта. Объектами исследования были глюкозамина гидрохлорид и синтетические соединения диоксаглюкамин и оксаглюкамин. Использованы следующие экспериментальные модели: язвы по Shay и метод "меток" по Stickey. В роли показателей секреторной активности использовали: объем желудочного сока, уровень общей кислотности и свободной соляной кислоты; показатели двигательной активности — отношение пути, пройденного "меткой" по кишечнику, к общей длине кишечника. Изучаемые соединения вводили перорально в дозах, равных ED<sub>50</sub> и 2ED<sub>50</sub> по противоязвенному действию. Установлено, что исследуемые соединения не оказывают существенного антисекреторного эффекта, однако обладают выраженным противоязвенным действием, что позволяет предположить наличие у соединений способности повышать защитные свойства слизистой оболочки желудка, то есть гастропротекторного действия. Диоксаглюкамин и оксаглюкамин в дозах, равных ED<sub>50</sub>, а глюкозамина гидрохлорид в дозе 2ED<sub>50</sub> по противоязвенному действию, проявляют угнетающее действие на моторику ЖКТ. Указанные свойства соединений могут служить одним из компонентов их гастропротекторного действия.

UDC 615:616.33/34:616.33: 547.455.623

THE STUDY OF INFLUENCE OF DIOXAGLUCAMINE, OXAGLUCAMINE AND GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF GASTROINTESTINAL TRACT

V.V.Propisnova, I.A.Zupanets, L.V.Yakovleva

The influence of aminosugar glucosamine derivatives on the gastric secretion activity and intestine motility has been studied. The glucosamine hydrochloride and synthetic compound of dioxaglucamine and oxaglucamine were the objects of study. The following experimental models have been used: Shay's ulcers and Stickey's method of marking. The following agents for parameters of gastric secretion activity have been used: gastric juice volume, general acidity and free hydrochloric acid levels; parameters of motility — ratio of marking path to general intestine length. The studied compounds were administrated orally in doses which were equal to ED<sub>50</sub> and 2ED<sub>50</sub> on anti-ulcer action. We have established that researched compounds do not show the significant anti-secretory effect, but they have expressed anti-ulcer action. It allows us to suppose the ability of compounds to increase the protective properties of gastric mucus. Dioxaglucamine and oxaglucamine in doses which were equal to ED<sub>50</sub> and 2ED<sub>50</sub> on anti-ulcer action, show the depressive action on the motility of gastrointestinal tract. These properties of compounds can work as a component of their gastroprotective action.