

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЯКОСТІ ЗАСОБУ ФРІГОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ

Є.В.Бондарєв, С.Ю.Штриголь

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету

Ключові слова: глюкозаміни; протизапальні засоби; загальні анестетики; холод; загальна дія

Статтю присвячено скринінговому дослідженню глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фрігопротекторної дії. Експериментальні дослідження проведено на білих мишах. Фрігопротекторну дію глюкозаміну гідрохлориду вивчали на моделі гострого загального охолодження. Досліджувану сполуку вводили у дозах 15-50 мг/кг у вигляді розчину внутрішньоочеревинно. Референс-препаратами за фрігопротекторною дією обрано ацетилсаліцилову кислоту у дозі 250 мг/кг та бемітил у дозі 50 мг/кг. Виявлено, що глюкозамін на моделі гострого загального охолодження має виражену фрігопротекторну дію, що виявляється у подовженні життя піддослідних тварин. Отримані результати дозволяють вважати, що подальше застосування глюкозаміну гідрохлориду в клінічних умовах здатне значно покращити ефективність лікування холодової травми.

Незважаючи на велику кількість досліджень, профілактика та лікування холодової травми дотепер залишаються досить складним завданням [13-16]. Причина полягає в тому, що використання сучасних терапевтичних заходів ґрунтується більшою мірою на емпіричному підході, недостатньо враховуються причинно-наслідкові зв'язки у розвитку відповідної реакції на вплив холоду [1, 10, 17-19]. Тому пошук засобів фрігопротекторної дії є актуальним завданням.

Мета даної роботи полягає в пошуку нових лікарських засобів фрігопротекторної дії, ефективних для профілактики та лікування гострої холодової травми — загального охолодження організму.

Дані літератури свідчать, що в якості патогенетичної фармако-терапії відморожень можуть застосовуватися нестероїдні проти-

запальні засоби (НПЗЗ), причому їх фрігопротекторний ефект значною мірою залежить від здатності пригнічувати синтез простагландинів. Пропонуються, зокрема, ацетилсаліцилова кислота (АСК) та мефенамова кислота [9], мел-оксикам [11], тобто захисний ефект не залежить від вибірковості впливу НПЗЗ на ізоформи ЦОГ.

Проте загальновідомі небезпечні побічні ефекти НПЗЗ — гастротоксичність, несприятливий вплив на печінку, нирки, систему гемостазу та ін. [3].

Тому доцільно з'ясувати наявність фрігопротекторних властивостей у протизапальних засобів із нетрадиційним механізмом дії. В цьому аспекті привертає увагу глюкозамін, який являє собою один з аміноцукрів, широко розповсюджених у природі. Глюкозамін відновлює структуру хря-

щової та сполучної тканини, виявляє виражену протизапальну та знеболювальну дію, стимулює біосинтез аміногліканів [7, 8].

Матеріали та методи

Скринінгові дослідження фрігопротекторної дії субстанції глюкозаміну гідрохлориду проводили на білих мишах на моделі гострого охолодження у співставленні з препаратами порівняння (АСК і бемітилом). Актопротектор бемітил обрано у якості другого препарату порівняння з іншим механізмом дії на підставі даних про його ефективність при холодовій травмі [10].

Для визначення фрігопротекторної активності використано режим профілактичного введення глюкозаміну гідрохлориду. Препарат у дозах 15-50 мг/кг у вигляді розчину вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до початку холодового впливу. АСК вводили також внутрішньоочеревинно в дозі 250 мг/кг. В такій дозі АСК рекомендується в якості фрігопротектора [9]. Бемітил вводили в

Є.В.Бондарєв — канд. фармацевт. наук, доцент кафедри технології ліків та клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця

Вплив глюкозаміну гідрохлориду та препаратів порівняння на тривалість життя мишей на моделі гострого загального охолодження, n =64

Препарат	n	Тривалість життя мишей, хв	Фрігопротекторна активність, %
Контроль	14	49,8±3,11	—
Глюкозаміну гідрохлорид, 15 мг/кг	5	53,4±1,66	7,2
Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг	16	61,6±4,64*/**	23,7
Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг	12	63,0±3,64*/**	26,5
Бемітил, 50 мг/кг	10	48,3±2,80	-3,0
Ацетилсаліцилова кислота, 250 мг/кг	7	46,6±9,42	-6,4

Примітка. Статистично значущі відмінності (p<0,05): * — відносно групи контролю; ** — відносно групи бемітилу.

тому ж режимі в дозі 50 мг/кг, яка використовується для вивчення нейро- та психотропних властивостей [6]. Контрольні тварини отримували відповідну кількість ізотонічного розчину натрію хлориду.

Лабораторних тварин (миші самці масою 16-20 г) розподілили на групи відповідно до препарату, що вони одержували, та його дози: 1 — контрольна група (холодова травма), n=14; 2 — глюкозаміну гідрохлорид 15 мг/кг + холодова травма, n=5; глюкозаміну гідрохлорид 25 мг/кг + холодова травма, n=16; 3 — глюкозаміну гідрохлорид 50 мг/кг + холодова травма, n=12; 4 — бемітил 50 мг/кг + холодова травма, n=10; 5 — ацетилсаліцилова кислота 250 мг/кг + холодова травма, n=7.

Модель гострого охолодження відтворювали за експериментальною методикою [4]. Для моделювання холодової травми тварин розміщували в індивідуальних пластикових пеналах розміром 8×8×15 см, в які не обмежується доступ по-

вітря. Пенали вміщували до холодної камери "NORD Inter-300" при -18°C. Реєстрували інтегральний критерій захисної дії — час виживання. Фрігопротекторну активність розраховували як відсоток збільшення тривалості життя відносно контрольної групи.

Статистичну достовірність відмінностей розраховували за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження наведені в таблиці.

Аналіз даних таблиці свідчить, що найбільш ефективно збільшував тривалість життя глюкозаміну гідрохлорид у дозах 25 мг/кг і 50 мг/кг. Цей інтегральний показник захисної дії зростає відповідно на 23,7 та 26,5%. Таким чином, у діапазоні доз 25-50 мг/кг фрігопротекторна активність глюкозаміну залишається практично однаковою, а менша доза 15 мг/кг не забезпечує захисний ефект. Доза 50 мг/кг є ефективною щодо протизапальної дії [12]. У клі-

нічній практиці добова доза глюкозаміну складає 0,750-1,5 г [5].

Препарати порівняння бемітил та АСК в досліджених дозах були неефективними. Можливо, ефект був відсутній у зв'язку з жорстким режимом загального охолодження в умовах використаної експериментальної моделі.

За умов одноразового введення показник захисної дії препаратів порівняння бемітилу в дозі 50 мг/кг та АСК у дозі 250 мг/кг знижувався відповідно на 3% та 6,4%, час виживання не мав статистично значущих відмінностей від показника контрольної групи. Час виживання коливався від 15 до 68 хв, тобто був дуже варіабельним. Досліджувана доза АСК 250 мг/кг виявила нейротоксичну дію у вигляді судом у 3 тварин. Варто зазначити, що в дозі 150 мг/кг АСК використовується для моделювання виразки шлунка [2]. Отже, дозу 250 мг/кг, незважаючи на дані [9], слід вважати надмірно високою.

Таким чином, вперше виявлено фрігопротекторну дію глюкозаміну гідрохлориду на моделі гострого загального охолодження в експериментальних тварин (миші). Ця дія, можливо, пов'язана з протизапальною активністю препарату, що потребує подальших досліджень.

Отримані результати дозволяють вважати, що подальше застосування глюкозаміну гідрохлориду в клінічних умовах у хворих із холодовою травмою здатне значно покращити ефективність лікування.

ВИСНОВОК

На моделі гострого загального охолодження глюкозаміну гідрохлорид має виражену фрігопротекторну дію, оскільки значно збільшує тривалість життя піддослідних тварин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агафонова О.В., Лосев А.С., Морозов И.С. // *Експерим. и клин. фармакол.* — 1994. — №5. — С. 57-60.
2. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.

3. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: Учебник-справочник. — Х.: СИМ, 2010. — 480 с.
4. Дрозд Ю.В., Бондаренко С.В., Яснецов В.В. и др. //Биол. эксперим. биол. и мед. — 1991. — Т. 111, №4. — С. 383-384.
5. Казимирко В.К., Мальцев В.И. //Здоров'я України. — 2008. — №5/1. — С. 72-73.
6. Квітчатa Г.І. Вестибулопротекторна активність і механізм дії бемітилу і етоксibenзолу: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.05/ Інститут фармакології і токсикології АМН України. — К., 2001. — 23 с.
7. Метод визначення N-ацетилглюкозаміну в біологічному матеріалі / І.А.Зупанець, С.М.Дроговоз, Марван Мансур та ін. Інформ. лист "Фармація". — Х., 1996. — Вип. 3. — 4 с.
8. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцирку глюкозаміном: Метод. рекомендації. / С.Б.Попов, С.К.Шебеко, К.О.Зупанець та ін. — Х.: Вид-во НФаУ, 2007. — 24 с.
9. Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук: 05.26.02, 14.00.25 / Северный гос. мед. университет МЗ РФ. — Архангельск, 2001. — 38 с.
10. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. //ЦЭМПИНФОРМ. — 2001. — №4 (46). — С. 15-16.
11. Профилактическое и лечебное средство при сочетанной алкогольно-холодовой травме //Пат. №2270013 РФ, МПК А 61 К 31/5415 (2006.01), А 61 Р 31/00 (2006.01). Заявл.: 2004.03.10. Опубл.: 2006.02.20. — Бюл. №6. — 7 с.
12. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. //Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2009. — №2 (9). — С. 3-8.
13. Bhaumik G., Srivastava K.K., Selvamurthy W., Purkayastha S.S. //Int. J. Biometeorol. — 1995. — №38 (4). — P. 171-175.
14. Biem J., Koehncke N., Classen D., Dosman J. //CMAJ. — 2003. — №168 (3). — P. 305-311.
15. Britt L.D., Dascombe W.H., Rodriguez A. //Surg. Clin. North. Am. — 1991. — №71. — P. 345-70.
16. Heggors J.P., Robson M.C., Manavalen K. et al. //Ann. Emerg. Med. — 1987. — №16. — P. 1056-62.
17. Mills W.J.Jr. //Alaska Med. — 1993. — №35 (1). — P. 29-40.
18. Murphy J.V., Vanwell P.E., Roberts A.H. //J. Trauma. — 2000. — №48 (1). — P. 171-178.
19. Reamy B.V. //J. Am. Board. Fam. Pract. — 1998. — №11. P. 34-40.

Адреса для листування: 61001, м. Харків,
пл. Повстання, 17. Тел. (57) 733-92-06.
Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів
фармації Національного фармацевтичного
університету

Надійшла до редакції 09.06.2010 р.