ДИНАМІКА ВМІСТУ ЕНДОГЕННОГО N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ ПРИ ЗАПАЛЬНО-ДЕСТРУКТИВНИХ ПРОЦЕСАХ РІЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПІД ВПЛИВОМ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ

І.А.Зупанець, С.Б.Попов, С.К.Шебеко, І.А.Отрішко, О.О.Андреева

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: глюкозамін; ендогенний N-ацетилглюкозамін; мембранозна нефропатія; посттравматичний артроз; аспіринова гастропатія

Наведені результати вивчення динаміки вмісту N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА) у сироватці крові та тканині лабораторних тварин з модельною запально-деструктивною патологією нирок, шлунка та суглобового хряща під впливом експериментальної терапії глюкозаміну гідрохлоридом (ГА) та N-ацетилглюкозаміном. Проведений аналіз результатів досліджень дозволяє виділити загальні тенденції щодо вмісту ендогенного N-ацГА у сироватці крові та тканині у тварин з різною експериментальною патологією. При розвитку запально-деструктивних процесів спостерігається зниження вмісту N-ацГА в органах та відповідне його підвищення в сироватці крові, що пояснюється їх сполучнотканинним походженням і може бути діагностичним критерієм ступеня ураження органу та критерієм ефективності терапії. Екзогенне введення глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну сприяло нормалізації ендогенних резервів даного аміноцукру, що підтверджувалось показниками біохімічних досліджень.

Найпоширеніший аміноцукор — 2-аміно-2-дезокси-D-(+)-глюкоза (глюкозамін), який входить до складу полісахаридів, глікопротеїнів, глікозаміногліканів біологічних мембран та сполучної тканини живих організмів. D-(+)-глюкозамін є необхідним компонентом різних сполук, головним чином полісахаридів, іноді зустрічається в низькомолекулярних метаболічних продуктах і досить рідко у вільній формі [10].

Однією з головних у глюкозаміну гідрохлориду (ГА) є пластична функція: у складі протеогліканів, глікозаміногліканів, ліпополісахаридів він входить до структури біологічних мембран, міжклітинної речовини, матриксу суглобового хряща та ін. [8, 10, 14, 17].

Потрапляючи до організму, він ацетилюється з утворенням N-похідного, що і є біологічно активною формою ГА в організмі [15]. У раніше проведених дослідженнях на інтактних тваринах показано, що найбільший вміст N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА) відмічається у нирках, сироватці крові, печінці, слизовій оболонці шлунка, суглобовому хрящі [2]. Досить високий вміст N-ацГА в цих органах пояснюється їх сполучнотканинним походженням. Зокрема значний вміст даного аміноцукру у нирках, цілком імовірно, пов'язаний зі структурно-функціональними особливостями базальних мембран, які на 12% складаються із гексозаміновмісних макромолекул (гепаран-сульфату, хондроїтин-4-сульфату, перлекану) [9, 14, 15]. У тканині печінки це пояснюється тим, що вона є глюкозамінсинтезуючим органом, де при суміщенні вуглеводного та азотистого обміну відбувається утворення ендогенних форм ГА та подальше включення до структурних компонентів біомембран та міжклітинної речовини. N-ацГА входить до складу сульфатованих ГАГ матриксу суглобового хряща (хондроїтин-4-сульфату, хондроїтин-6-сульфату, кератан-сульфату, гіалуронової кислоти) [1, 2, 12]. Входячи до складу муцину шлунка, ГА виконує захисну функцію, стимулюючи синтез ендогенних гастропротекторних простагландинів [4].

Таким чином, дослідження вмісту ендогенного N-ацГА є маркерним показником, що може відображати ступінь виразності запально-деструктивних процесів в організмі людини. У зв'язку з вищевикладеним метою даної роботи стало вивчення динаміки вмісту ендогенного N-ацГА на різних модельних патологіях (адріаміцинової нефропатії, посттравматичного артрозу) та під впливом експериментальної терапії.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 96 білих безпородних щурах масою

І.А.Зупанець — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

Вміст ендогенного N-ацетилглюкозаміну у тварин з експериментальною нефропатією (n=32)

Умови досліду	Термін досліду, доба	Рівень N-ацГА	
		сироватка, ммоль/л	тканина, мг/г
Інтактний контроль	-	5,46±0,42	1,84±0,21
Контрольна патологія	15	13,26±0,96*	0,71±0,09*
	30	11,84±0,81*	0,96±0,07*
Контрольна патологія+ГА	15	12,06±1,04	1,15±0,06**
	30	8,59±0,91**	1,58±0,15**
Контрольна патологія+N-ацГА	15	10,97±0,83	1,26±0,11**
	30	7,13±0,82**	1,65±0,14**

Примітки:
1) * — достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин (p<0,05);
2) ** — достовірність відмінностей стосовно тварин з контрольною патологією (p<0,05).

180-220 г, які утримувались на стандартному харчовому раціоні віварію при вільному доступі до питної води, при постійній вологості та температурному режимі. Як експериментальну модель запально-деструктивної патології нирок було обрано адріаміцинову нефропатію в нашій модифікації, яку моделювали внутрішньоочеревинним введенням розчину адріаміцину у концентрації 1 мг/мл у дозі 10 мг/кг [5]. Посттравматичний артроз кульшового суглоба викликали нанесенням стандартного дефекту кератомом, який проникав через суглобовий хрящ до субхондральної кістки. Аспіринову гастропатію моделювали пероральним введенням аспірину в дозі 150 мг/кг (5 разове введення протягом 3 діб) [7].

Усіх тварин розділили на наступні групи: інтактні тварини; контрольні тварини з нефропатією; з посттравматичним артрозом і гастропатією та 6 дослідних груп тварин, яким вводили в умовно терапевтичних дозах розчин ГА (50 мг/кг) та розчин N-ацГА (50 мг/кг). Через 30 днів тварин виводили з експерименту (з дотриманням міжнародних біоетичних вимог до роботи з тваринами). Для біохімічних досліджень брали кров та уражені органи.

Таблиця 2

Вміст ендогенного N-ацетилглюкозаміну у тварин з посттравматичним артрозом (n=32)

Умови досліду	Термін досліду, доба	Рівень N-ацГА	
		сироватка, ммоль/л	тканина, мг/г
Інтактний контроль	-	5,46±0,42	0,23±0,03
Контрольна патологія	15	8,21±0,73*	0,09±0,01*
	30	7,84±0,55*	0,12±0,01*
Контрольна патологія+ГА	15	7,82±0,63	0,17±0,02**
	30	5,80±0,44**	0,20±0,02**
Контрольна патологія+N-ацГА	15	7,06±0,51	0,18±0,03**
	30	5,73±0,39**	0,22±0,05**

Прммітки:
1) * — достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин (p<0,05);
2) ** — достовірність відмінностей стосовно тварин з контрольною патологією (p<0,05).

Вміст ендогенного N-ацГА в сироватці крові та гомогенаті органів визначали за реакцією взаємодії гексозаміну з ацетилацетоном і реактивом Ерліха у спиртовому середовищі відповідно до модифікації І.А.Зупанця зі співавт. [3].

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента за допомогою комп'ютерних програм [6].

Результати та їх обговорення

Результати експериментальних досліджень наведені в табл. 1, 2, 3.

Аналіз показників вмісту ендогенного N-ацГА у тварин з експериментальною нефропатією (табл. 1) свідчить про підвищення рівня його вмісту в сироватці крові та зниження в тканині нирок. Так, у тварин контрольної групи відмічалось зниження в нирках майже в 2 рази та підвищення рівня N-ацГА в сироватці крові. Екзогенне введення досліджуваних субстанцій чинило нормалізуючий вплив на рівень досліджуваного показника. На 30 добу лікування не відмічалися достовірні відмінності у показниках вмісту ендогенного аміноцукру тварин інтактної та дослідних груп.

Динаміка показників вмісту ендогенного N-ацГА у тварин з посттравматичним артрозом представлена в табл. 2. Як і в попередньому випадку, в даному досліді прослідкуються відмічені раніше тенденції: зниження вмісту N-ацГА у матриксі враженого суглобового хряща більше, ніж у 2 рази, а також відповідний його ріст у сироватці крові. Лікування ГА та N-ацГА сприяло нормалізації досліджуваного показника.

Дані стосовно вивчення вмісту N-ацГА при експериментальній гастропатії наведені в табл. 3. Під впливом деструктивних процесів з біомембран вивільняється ендогенний N-ацГА; в сироватці крові та непошкодженій тканині відмічається його підвищення і одночасне зниження в пошкодженій тканині слизової оболонки шлунка.

Таким чином, при деструктивних процесах у різних органах,

Таблиця 3

Вміст ендогенного N-ацетилглюкозаміну у тварин з експериментальною гастропатією (n=32)

Умови досліду	Термін досліду, доба	Рівень N-ацГА		
		сироватка, ммоль/л	тканина, мг/г	
			непошкоджена	пошкоджена
Інтактний контроль	-	5,46±0,42	0,52±0,10	-
Контрольна патологія	15	11,24±0,96*	0,607±0,15	0,247±0,02
	30	9,04±0,36*	0,593±0,12	0,290±0,04
Контрольна патологія+ГА	15	7,68±0,61**	0,589±0,03	0,325±0,01**
	30	5,64±0,34**	0,531±0,08	0,465±0,03**
Контрольна патологія+N-ацГА	15	8,05±0,74**	0,601±0,11	0,391±0,03**
	30	6,51±0,32**	0,564±0,16	0,427±0,04**

Примітки:
1) * — достовірність відмінностей стосовно інтактних тварин (p<0,05);
2) ** — достовірність відмінностей стосовно тварин з контрольною патологією (p<0,05).

особливо при патології сполучнотканинних структур, рівень ендогенного N-ацГА в сироватці крові може відображати ступінь ураження, а також бути високоінформативним критерієм ефективності лікування. При цьому відмічається зниження вмісту N-ацГА в органах, у першу чергу, за рахунок руйнування мембранних структур та його відповідне підвищення у сироватці крові.

Екзогенне введення глюкозаміну спричиняє різноплановий фармакологічний вплив, який проявляється нормалізацією функціональної активності органів при ряді захворювань і може бути пояснена їх сполучнотканинним походженням [8, 10].

Фармакологічна активність глюкозаміну в терапії запально-деструктивних захворювань обумовлена його протизапальною активністю та стимулюючим впливом на біосинтез ендогенних вільних і тканинних ГАГ, яка головним чином реалізується шляхом його мембранопротекторної дії. Будучи невід'ємним компонентом захисного шару (глікокаліксу) біомембран, ГА вбудовується в пошкодженні фрагменти його структури.

ВИСНОВКИ

1. Рівень ендогенного N-ацГА є високоінформативним діагностичним критерієм, що відображає перебіг запально-деструктивних процесів у різних органах та тканинах організму, в першу чергу, сполучнотканинного походження (нирки, суглобовий хрящ, шлунок).
2. Екзогенне введення ГА та його похідних сприяє нормалізації вмісту ендогенного резерву даного аміноцукру.
3. Механізм нормалізуючої дії реалізується шляхом тривалого підтримання достатньо високої концентрації аміноцукру для ефективного включення ендогенного N-ацГА до біомембран та інших сполучнотканинних структур.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дроговоз С.М., Зупанець І.А., Яковлева Л.В. та ін. //Фармац. журн. — 1992. — №2. — С. 37-41.*
2. *Зупанец И.А. Экспериментальное обоснование использования глюкозамина и его производных в медицине: Дис. в форме науч. докл. ... докт. мед. наук. — Купавна, 1993. — 90 с.*
3. *Зупанец И.А., Дроговоз С.М., Марван Мансур и др. //Информац. письмо. — Х.: РПК "Фармация", 1996. — Вып. 3. — 4 с.*
4. *Зупанец И.А., Прописнова В.В., Безуглая Н.П. //Сучасна гастроентерологія і гепатологія. — 2000. — №2. — С. 31-34.*
5. *Зупанець І.А., Шебеко С.К. //Клінічна фармація. — 2004. — Т. 8, №3. — С. 36-40.*
6. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.*
7. *Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств / Под ред. Стефанова А.В. — К: Авиценна, 2002. — С. 311-326.*
8. *Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). — М.: Медицина, 1981. — 312 с.*
9. *Aghazadeh-Habashi A., Sattari S., Pasutto F., Jamali F. //J. Pharm. Sci. — 2002. — №5 (2). — P. 181-184.*
10. *Aminosugars: The chemistry and biology of compounds, containing aminosugars / Ed. T.A.Balazs, R.W.Jeanloz. — N. Y., London: Acad. Press, 1965. — 2A. — P. 1, 60-65.*
11. *Barclay T.S., Tsourounis C., McCart G.M. //Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32, №5. — P. 574-579.*

12. *Byron C.R., Orth M.W., Venta P.J. et al. //Am. J. Vet. Res. — 2003. — №64 (6). — P. 666-671.*

13. *Manabe N., Kinoshita A., Yamaguchi M. et al. //J. Vet. Med. Sci. — 2001. — Vol. 63, №2. — P. 125-133.*

14. *Raats I.C.J., Bakker M.A.H., Van Den Born J., Berden J.H.M. //J. Biol. Chem. — 1997. — Vol. 272, №42. — P. 26734-26741.*

15. *Setnikar I. //Arzneimit. Forsch. — 1986. — Vol. 36, №4. — P. 729-735.*

16. *Valentin J.P., Ying W.Z, Couser W.G., Humphreys H.M. //Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 274, №43. — P. F556-F563.*

17. *Xiaozhong L., Haitao Y., Xueguang Z. //Chin. Med. J. — 2003. — Vol. 116, №12. — P. 1831-1835.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Пушкінська, 27. Тел. (057) 706-30-72.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 23.11.2004 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про підозрювану побічну дію препарату **"Оспамокс"** (гранули д/п 60 мл суп. для внутрішнього застосування (125 мг/5 мл) виробництва фірми "Biochemie GmbH", Австрія

Хворій (6 місяців) на ГРВЗ, гострий бронхіт був призначений оспамокс (перорально по 1 мірній ложці 2 рази на добу). Після двох прийомів у неї з'явилася блювота, слабкість, рідкі випорожнення. Оспамокс був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

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

Інформація надійшла від Чернігівського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату **"Ластет"** (р-н д/ін. по 5 мл/100 мг в амп.) виробництва "Nippon Kayaky", Японія

Хворій (35 років) з діагнозом Ст шлунка T_3N, M_0 (стан після гастроектомії) був призначений ластет (внутрішньовенно крапельно по 100 мг 1 раз на добу). При проходженні ад'ювантного курсу поліхіміотерапії після підключення інфузії з ластетом через 5 хв відмічалось почервоніння шкіри обличчя, розвинувся набряк Квінке, стеноз гортані I ст. Ластет був відмінений. Для корекції стану пацієнтки призначені преднізолон, димедрол. Після проведеної медикаментозної терапії зазначені явища зникли без наслідків. Одночасно пацієнтка отримувала вітамін B_1, B_6, вітамін С, рибоксин, силібор. З анамнезу відомо, що раніше хвора вже отримувала ластет, але небажані явища не виникали.

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

Інформація надійшла від Закарпатського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.