

ХАРАКТЕР РОЗПОДІЛУ ЕНДОГЕННОГО N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ ТА ЕКЗОГЕННОГО ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ОРГАНАХ І ТКАНИНАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

І.А.Зупанець, Н.В.Бездітко, В.В.Пропіснова

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: аміноцукор; N-ацетилглюкозамін; глюкозаміну гідрохлорид

Наведені результати вивчення вмісту в органах і тканинах інтактних експериментальних тварин ендogenous N-ацетилглюкозаміну та розподілу в них глюкозаміну гідрохлориду після перорального введення препарату, міченого по C^{14} . Встановлено, що найбільший вміст N-ацетилглюкозаміну при його визначенні біохімічними методами виявляється в тканині печінки і нирок, досить високий — у структурах, що мають сполучнотканинне походження, — суглобовому хрящі, зовнішній оболонці ока. Через 2 год. після введення радіоактивної мітки найбільший вміст радіоактивності визначається в печінці. Розподіл радіоактивності в інших органах і тканинах по характеру наближається до розподілу у відповідних органах ендogenous аміноцукру.

На сучасному етапі розвитку фармації і медицини актуальним напрямком створення нових лікарських препаратів вважається розробка ліків на основі природних метаболітів організму. Доцільність і перспективність цього напрямку очевидна: природні метаболіти не ксеногенні для організму людини, здатні впливати на фізіологічні процеси, що перебігають у ньому, активно впливати на саногенез [5, 10]. Одним із широко розповсюджених метаболітів організму людини і тварин є аміноцукор глюкозамін. Він входить до складу клітинних мембран, забезпечуючи їх механічну міцність і пластичність, є структурним компонентом ліпопротеїнів, полісахаридів, глікозаміногліканів і протеогліканів, що виконують найрізноманітніші фізіологічні функції [4, 6, 8, 15].

У Національній фармацевтичній академії України протягом ряду років проводяться дослідження, присвячені створенню лікарських препаратів на основі аміноцукру глюкозаміну та його похідних. На різних експерименталь-

них моделях показано, що глюкозаміну гідрохлорид проявляє протизапальну, антиоксидантну, гастропротекторну, гепатопротекторну, кардіопротекторну, кератопротекторну дію, стимулює процеси репарації, нормалізує обмін глікозаміногліканів у сполучнотканинних структурах [1, 2, 9, 11].

Ефективність медикаментозної терапії багато в чому визначається біодоступністю лікарських засобів, ступенем їхнього проникнення в різні органи і тканини.

Метою нашої роботи стало порівняльне вивчення розподілу в різних органах і тканинах експериментальних тварин ендogenous N-ацетилглюкозаміну та екзогенного глюкозаміну гідрохлориду після перорального введення препарату.

Матеріали та методи

Експериментальні дослідження виконані на білих безпородних щурах масою 180-200 г. Вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну у внутрішніх органах інтактних тварин визначали за реакцією взаємодії з ацетилацетоном і реакти-

вом Ерліха відповідно до модифікованої методики І.А.Зупанця зі співавт. [3]. Рівень ендogenous N-ацетилглюкозаміну розраховували за графіком, побудованим з використанням стандартного препарату фірми "Sigma" (США).

Вивчення розподілу екзогенного глюкозаміну гідрохлориду проводили радіометричним методом. Використовувався D-глюкозаміну-1- C^{14} -гідрохлорид (50 Ci / ммоль) виробництва фірми "Sigma" (США). Через 2 год. після перорального введення препарату тварини піддавалися евтаназії парами ефіру і препарувалися за стандартною методикою. Для дослідження брали наважки тканин внутрішніх органів: печінки, легенів, міокарда, нирок, головного мозку, очного яблука, суглобового хряща голівки стегна. Радіометричні дослідження проводили на сцинтиляційному лічильнику LS-7800 фірми "Baskman" (США). Виміри виражалися у кількості імпульсів за 1 хв. на 1 г тканини (1 мл рідини).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Ст'юдента за допомогою комп'ютерних статистичних програм [7].

Таблиця 1

Вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну в біологічному матеріалі інтактних експериментальних тварин

Біологічний матеріал	Вміст N-ацетилглюкозаміну	Од. виміру
Сироватка крові	5,48±0,46	ммоль/л
Нирки	1,82±0,38	мг/м тканини
Печінка	0,46±0,09	мг/м тканини
Легені	0,28±0,04	мг/м тканини
Міокард	0,14±0,01	мг/м тканини
Мозок	0,12±0,02	мг/м тканини
Слизова шлунка	0,56±0,12	мг/м тканини
Суглобовий хрящ	0,18±0,01	мг/м тканини
Зовнішня оболонка ока	0,20±0,01	мг/м тканини

Результати та їх обговорення

Результати визначення ендogenous N-ацетилглюкозаміну в сироватці крові і внутрішніх органів інтактних тварин представлені в табл. 1. Вони свідчать, що вміст досліджуваного аміноцукру в сироватці крові істотно перевищує його рівень у внутрішніх органах.

Значна кількість аміноцукру виявлена в тканині печінки і нирок, вона вірогідно перевищувала його вміст в інших органах і тканинах. Цей факт можна пояснити тим, що печінка є глюкозамін-синтезуючим органом, де по сполученні вуглеводного та азотистого обміну відбувається утворення та ацетилювання глюкозаміну, його перетворення в N-ацетилглюкозамін і подальше включення в глікопротеїни, гліколіпіди та інші компоненти клітинних мембран [12, 15]. Високий вміст N-ацетилглюкозаміну

в нирках цілком ймовірно пов'язаний зі структурно-функціональними особливостями мембран нефрону, у яких сума аміноцукрів (глюкозамін і галактозамін) складає близько 12% стосовно загального числа макромолекул [3]. Досить високий вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну визначається в структурах, які мають сполучнотканинне походження — у суглобовому хрящі, зовнішній оболонці ока. До складу цих тканин у значній кількості входять сульфатовані глікозаміноглікани, структурною одиницею яких є аміноцукор глюкозамін [13, 14, 16].

Результати вимірювання радіоактивності у внутрішніх органах інтактних тварин через дві години після введення глюкозаміну- C^{14} представлені в табл. 2. До цього часу найвища радіоактивність відзначена в печінці та нирках, досить висока — в мозку, легенях, міокарді, слизовій шлун-

Таблиця 2

Розподіл радіоактивної мітки в біологічному матеріалі інтактних експериментальних тварин через 2 години після перорального введення D-глюкозаміну-1- C^{14}

Біологічний матеріал	Радіоактивність по C^{14} (імп/хв./г/тканини)
Нирки	489486±2234
Печінка	1541980±4672
Легені	77096±1846
Міокард	30482±2016
Мозок	197230±1448
Слизова шлунка	21516±1008
Суглобовий хрящ	30481±1246
Зовнішня оболонка ока	10265±968

ка. Активне поглинання радіоактивності, з урахуванням відносної маси тканин до маси цілого організму, встановлено для суглобового хряща і зовнішньої оболонки ока.

На наступному етапі дослідження становило інтерес проведення зіставлення результатів біохімічного визначення ендogenous N-ацетилглюкозаміну в органах і тканинах інтактних тварин і розподілення в цих органах рівня радіоактивності. Вміст N-ацетилглюкозаміну в нирках — органі, де рівень аміноцукру по нашим даним найбільший, був умовно прийнятий за 100%. Також за 100% умовно був прийнятий рівень радіоактивності в цьому органі. Відносний вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну і радіоактивності після введення екзogenous глюкозаміну гідрохлориду, міченого по C^{14} , представлений у табл. 3. Як впливає з наведених у ній даних, для більшості досліджених органів існує загальна закономірність у розподілі ендogenous та екзogenous аміноцукру. Високий вміст радіоактивності в печінці можна пояснити тією фізіологічною роллю, яку має печінка в біотрансформації всіх екзogenous речовин, що надходять в організм пероральним шляхом.

Аміноцукор глюкозамін — невелика молекула ($M.M.=179,17$), добре розчинна у воді та у гідрофільних органічних розчинниках. При рН 7,4, як це є в крові, в іонізованій формі знаходиться тільки близько 25% глюкозаміну, а 75% — не іонізовано [12]. Ці властивості дозволяють розглядати глюкозамін як речовину, здатну легко дифундувати в тканини організму, що підтверджується експериментальними даними.

У дослідженнях, проведених на кафедрі клінічної фармації НФАУ, показано, що при ряді патологічних станів (експериментальна виразка шлунка, експериментальний міокардит, травматичний остеоартроз, кератит, токсичний гепатит) розвиток деструктивних-запальних процесів супроводжується достовірним зниженням рівня ендogenous N-аце-

Таблиця 3

Відносний вміст ендogenous та екзогенного глюкозаміну в органах інтактних експериментальних тварин (у % стосовно вмісту в нирках)

Орган	Вміст N-АцГА	Радіоактивність по C ¹⁴
Нирки	100%	100%
Печінка	24%	350%
Легені	15%	16%
Міокард	8%	6%
Мозок	7%	4%
Слизова шлунка	24%	11%
Суглобовий хрящ	12%	9%
Зовнішня оболонка ока	8%	7%

тилглюкозаміну у відповідних органах і його підвищенні в сироватці крові. При цьому введення

в організм експериментальних тварин екзогенного глюкозаміну гідрохлориду сприяє нормалізації вмі-

сту ендogenous аміноцукру [1, 9, 11]. Здатність нормалізувати обмін ендogenous аміноцукру розглядається як один з можливих механізмів дії глюкозаміну гідрохлориду [2]. Отримані в цьому дослідженні результати непрямим чином підтверджують таке припущення.

Таким чином, проведені дослідження показали, що через дві години після перорального введення глюкозаміну гідрохлорид у достатній кількості проникає у внутрішні органи інтактних експериментальних тварин, при цьому його відносний розподіл у різних тканинах носить характер, який наближається до вмісту у відповідних органах ендogenous N-ацетилглюкозаміну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бездетко П.А., Дрогозов С.М., Зупанец І.А., Бездетко Н.В. //Офтальмол. журн. — 1994. — №3. — С. 172-175.
2. Зупанець І.А. Експериментальне обґрунтування використання глюкозаміну і його похідних у медицині: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Купавна, 1993. — 90 с.
3. Зупанець І.А., Дрогозов С.М., Плющ С.І. та ін. //Інформац. лист "Фармація". — 1996. — Вып. 3. — 4 с.
4. Зупанець І.А., Дрогозов С.М., Яковлева Л.В. та ін. //Фізіол. журн. — 1990. — Т. 36, №2. — С. 115-120.
5. Комісарова І.О., Нарцисів Я.Р. Основні напрямки розвитку метаболічної терапії — нового напрямку фармакології: VI Рос. нац. конгр. "Людина і ліки". Тез.докл. — М., 1999. — С. 422.
6. Курський М.Д., Кучеренко С.М. Біомембранологія. — К.: Вища школа, 1993. — 260 с.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистичні методи в медико-біологічних дослідженнях з використанням Excel. — К.: Морион, 2000. — 320 с.
8. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. — М.: Мир, 1993. — Т. 2. — С. 299-310.
9. Мисюрева С.В. Поиск и фармакологическое изучение природных и синтетических флавоноидов, аминсахаров и их производных как потенциальных гепатопротекторов: Автореф. дис. : канд. фарм. наук. — Купавна, 2001. — 26 с.
10. Мохорт М.А., Чайку Л.О. //Фармакол. вісник. — 1997. — №6. — С. 17-23.
11. Пропіснова В.В. Фармакологічне вивчення гастропротекторних властивостей аміноцукрів та їхніх похідних: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — Купавна, 1999. — 27 с.
12. Amino Sugars: The Chemistry and Biology of Compounds Containing Amino Sugars / Ed. E.A.Balazs, R.W.Jeanloz. — New York; London: Academic Press, 1965. — Vol. 2A. — P. 160-203.
13. Anderson R.E. Biochemistry and Metabolism: In "Fundamentals and principles of ophthalmology". — San Francisco, 1998. — P. 303-380.
14. Balazs E.A. Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix. Glycosaminoglycans and Proteoglycans. — New York: Academic Press, Inc., 1970. — 270 p.
15. Barclay T.S., Tsourounis C., McCart G.M. //Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32, №5. — P. 574-579.
16. Locci P., Vecchetti E., Venti G. et al. //Biol.-Cell. — 1996. — Vol. 86 (1), №73. — P. 8.

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 27. Тел. (0572) 47-61-15. Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 10.06.2002 р.