

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМИНА У КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ

УДК 616-092.9

© **Е. В. Бондарев, С. Ю. Штрыголь**

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Ключевые слова:

острое охлаждение; глюкозамина гидрохлорид.

Резюме

Лечение и профилактика острой холодовой травмы относится к важнейшим проблемам современной медицины и фармакологии и требует углубленного изучения механизмов адаптации организма к низким температурам. Для эффективного лечения и профилактики лечения холодовых травм необходим поиск новых фригопротекторных средств. Установлено выраженное фригопротекторное действие глюкозамина гидрохлорида, превосходящего по эффективности ацетилсалициловую кислоту при лечении острой холодовой травмы. Изучен один из биохимических механизмов фригопротекторного эффекта глюкозамина гидрохлорида, который заключается в нормализации резервов N-ацетилглюкозамина в печени, в почках и сыворотке у животных.

Лечение острой холодовой травмы относится к числу важнейших проблем современной медицины и фармации, что требует углубленного изучения механизмов адаптации организма к низким температурам. Холодовая травма относится к тяжелым повреждениям и является одной из важных причин инвалидизации [1, 3, 4].

В последние годы прослеживается четкая тенденция к увеличению числа потерпевших от холодовой травмы в регионах с умеренным климатом. Каждый год в России регистрируется таких случаев более 20 000, в Украине — 12 000. Большой части пострадавших от холода необходимо стационарное лечение, смертность составляет более 10% [5, 8, 14].

В патогенезе острой холодовой травмы принимают участие нарушения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта и кожи. Системный характер этих нарушений обуславливает сложность лечения отморожений и последствий общего охлаждения [13, 14].

Для его совершенствования необходим поиск новых фригопротекторных средств. В эксперименте нами ранее установлено, что фригопротекторными свойствами обладает глюкозамина гидрохлорид (Гг/х), превосходящий по эффективности известный препарат для лечения острой холодовой травмы ацетилсалициловую кислоту (АСК) [2].

В частности, Гг/х увеличивает время жизни животных в условиях общего охлаждения при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$, уменьшает нарушения со стороны центральной нервной и висцеральных систем в реабилитационном периоде. Целесообразно выяснить биохимические механизмы фригопротекторного эффекта Гг/х. Нельзя исключить, что в них принимает участие изменение обмена глюкозамина, который является важным компонентом биохимической композиции различных органов.

В последние годы проводится интенсивное изучение естественного метаболита организма человека — аминсахара глюкозамина. Установлено, что Гг/х является практически нетоксичным веществом, при отсутствии побочного действия обладает рядом положительных фармакологических эффектов, основные из которых — анальгетическое, противовоспалительное действие, играет важную роль в обеспечении трофической и репаративной функции соединительной ткани. Так же есть данные о том, что глюкозамин участвует в коррекции микроциркуляторных нарушений при патологических состояниях в виде повышения капиллярного кровотока, что лежит в основе противовоспалительного и противодистрофического эффектов [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания эндогенного N-ацетилглюкозамина (N-ацГА) в сыворотке, печени и почках животных в сравнении с АСК в условиях острой холодовой травмы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на белых крысах самцах 180–220 г, которых содержали на стандартном пищевом рационе вивария при свободном доступе к воде, постоянной влажности и температурном режиме. В работе учитывали требования Директивы Совета ЕС по вопросам защиты животных, используемых для экспериментальных научных исследований [7].

Использована экспериментальная модель острого общего охлаждения, описанная в работе [12]. Для моделирования холодовой травмы животных в индивидуальных пеналах, которые не ограничивают доступ к воздуху, помещали в морозильную камеру «Nord Inter-300» при $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$. Исследуемый препарат Гг/х (Sigma-Aldrich, USA) в дозе 50 мг/кг [6]

и препарат сравнения АСК (ЗАО «Дарница», Киев) в эффективной фригопротекторной дозе 25 мг/кг [2] вводили внутривенно в профилактическом режиме за 30 мин до холодовой травмы. Лабораторных животных разделили на 4 группы в зависимости от препарата, который они получали, и его дозы: 1-я группа — интактный контроль (n=7); 2-я группа — контрольная патология (холодовая травма, n=7); 3-я группа — Гг/х 50 мг/кг+холодовая травма (n=8); 4-я группа — АСК 25 мг/кг+холодовая травма (n=8). Воздействие холодом проводили в течение 3 часов.

Содержание N-ацГА в сыворотке, гомогенате печени и почек определяли по реакции взаимодействия гексозамина с ацетилацетоном и реактивом Эрлиха в спиртовой среде в модификации И.А. Зупанца с соавт. [9]. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований приведены в таблице 1.

Анализ содержания N-ацГА в гомогенате печени и почек у животных группы контрольной патологии свидетельствуют о его достоверном ($p < 0,05$) снижении соответственно в 1,7 и 1,4 раза на фоне повышения уровня N-ацГА в сыворотке крови в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Введение Гг/х нормализовало уровень экзогенного N-ацГА. В гомогенате печени и почек у крыс под действием Гг/х уровень N-ацГА восстанавливался в значительной степени, приближаясь к уровню интактного контроля, и эти показатели были выше соответственно в 1,5 ($p < 0,05$) и 1,2 раза относительно группы контрольной патологии. В сыворотке крови также отмечена тенденция к нормализации уровня N-ацГА, который был лишь в 1,2 раза ниже такового в группе контрольной патологии.

При введении препарата сравнения АСК содержание N-ацГА в сыворотке крови и гомогенате почек почти не отличалось от наблюдаемого в группе контрольной патологии. В гомогенате печени под действием АСК наблюдалась тенденция к нормализации данного показателя, повышенного в 1,2 раза по отношению к группе контрольной патологии.

■ Таблица 1. Динамика содержания N-ацетилглюкозамина в сыворотке крови, гомогенате печени и почек крыс на фоне холодовой травмы

№	Группа	Содержание N-ацетилглюкозамина		
		В сыворотке, ммоль/л	В печени, мг/г	В почках, мг/г
1	Интактный контроль, n=7	5,39±0,22	0,453±0,013	1,82±0,06
2	Контрольная патология, n=7	7,92±0,49*	0,272±0,026*	1,33±0,10*
3	КП+Гг/х, 50 мг/кг, n=8	6,63±0,48*	0,414±0,028#	1,51±0,11*
4	КП+АСК, 25 мг/кг, n=8	8,18±0,59*	0,314±0,025*^	1,23±0,09*

Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * — по отношению к интактному контролю; # — по отношению к контрольной патологии; ^ — по отношению к Гг/х

Таким образом, при острой холодовой травме уровень эндогенного N-ацГА в печени, почках и сыворотке крови может быть маркером степени повреждения организма, а также информативным критерием эффективности лечения. При этом отмечается снижение содержания N-ацГА в органах, очевидно, за счет разрушения мембранных структур и выхода исследуемого вещества в кровь. Введение Гг/х в дозе 50 мг/кг проявляется нормализацией изучаемого показателя в печени, почках и сыворотке крови.

Эти результаты согласуются с ранее полученными данными о повышении устойчивости организма к острому охлаждению под влиянием Гг/х. Фармакологическая активность Гг/х при холодовой травме может быть объяснена его противовоспалительной, антиоксидантной активностью и мембранопротекторным действием [9, 10], а также установленной в настоящем исследовании способностью нормализовать обмен эндогенного N-ацетилглюкозамина.

ВЫВОДЫ

При остром общем охлаждении организма наблюдается истощение резервов N-ацетилглюкозамина в печени и почках и происходит повышение его уровня в сыворотке крови.

Глюкозамина гидрохлорид (50 мг/кг) на фоне острой холодовой травмы способствует нормализации показателя N-ацетилглюкозамина как в гомогенатах печени и почек, так и в сыворотке крови, превосходя известный фригопротектор ацетилсалициловую кислоту.

Результаты исследования дают основание рекомендовать глюкозамина гидрохлорид в качестве источника эндогенного глюкозамина, а также регулятора адаптационных реакций организма в условиях действия низких температур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев О.В., Фисталь Н.Н., Гиодурец Д.П. Диагностика и лечение локальной холодовой травмы // Вестн. неотлож. и восстановит. медицины. — 2005. — Т. 6, № 2. — С. 247–249.

2. Бондарев Е.В., Штриголь С.Ю. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії // Клінічна фармація. — 2010. — Т. 14, № 4. — С. 47–49.
3. Брегадзе А. А., Дудариков С. А. Комплексное лечение отморожений // Молодежь XXI века: шаг в будущее: тез. докл. 2 межвуз. науч.-практ. конф. — Благовещенск, 2001. — Вып. 2. — С. 53.
4. Гостищев В.К., Липатов К.В., Фархат Ф.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения больных с отморожениями // Актуальные вопросы гнойной хирургии: матер. обл. науч.-практ. конф., посв. 75-летию образования Московской области. — Видное, 2004. — С. 30–31.
5. Дмитриев А. Холодовые и тепловые травмы // Гражданская защита. — 2012. — № 3. — С. 56–58.
6. Застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу фригопротекторної дії/Е.В. Бондарев, С.Ю. Штриголь, Пімінов О.Ф., Н.А. Домар. — Патент 52370, Україна, А61 К 31/726, А61 Р 43/00 (2009). Опубл. 25.08.2010. — Бюл. № 16.
7. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — С. 832.
8. Слесаренко С.В., Козинец Г.П. Холодовая травма, отморожения // Острые и неопложные состояния в практике врача. — 2010. — № 1. — С. 9–13.
9. Зупанец І.А., Дроговоз С.М., Марван Мансур. Метод определения N-ацетилглюкозамина в биологическом материале // Информац. письмо. — Харьков: РПК «Фармація», 1996. — Вып. 3. — 4 с.
10. Зупанець І. А., Попов С. Б., Шебеко С. К. та ін. Динаміка вмісту ендogenous N-ацетилглюкозаміну при запально-деструктивних процесах різної етіології та під впливом експериментальної терапії // Клінічна фармація. — 2004. — Т. 8, № 4. — С. 34–37.
11. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев: Морион, 2000. — 320 с.
12. Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara*/Ю.В. Дрозд, С.В. Бондаренко, В.В. Яснецов и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1991. — Т. 111, № 4. — С. 383–384.
13. Arford S. Treatment of frostbite: a cold-induced injury. *J. Wound Ostomy Continence Nurs.* — 2008. — Vol. 35, N 6. — P. 625–630.
14. Murphy J.V. Banwell P.E., Roberts A.H., McGrouther D.A. Frostbite: pathogenesis and treatment // *J. Trauma.* — 2000. — Vol. 48, N 1. — P. 171–178.

DYNAMICS OF N-ACETYLGLUCOSAMINE IN RATS WITH ACUTE COLD INJURY

Ye. V. Bondarev, S. Yu. Shtrygol

◆ **Summary:** The Treatment and prevention of acute cold injury refers to the important problem of modern medicine and pharmacology and requires in-depth study of the mechanisms of adaptation to low temperatures. For effective treatment and prevention and treatment of cold injury is required to search for new frigoprotective drug. In our studies found pronounced effect in frigoprotection effect glucosamine hydrochloride, superior efficacy of acetylsalicylic acid in the treatment of acute cold injury. Research one of the biochemical mechanisms investigated frigoprotection effect of glucosamine hydrochloride, which is to normalize reserves of N-acetylglucosamine in the liver, kidney and serum of animals.

◆ **Key words:** acute cooling; glucosamine hydrochloride.

◆ Информация об авторах

Бондарев Евгений Викторович — аспирант кафедры клинической фармакологии. Национальный фармацевтический университет. 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53. Украина. E-mail: shtrygol@mail.ru.

Штриголь Сергей Юрьевич — д.м.н., заведующий кафедрой клинической фармакологии. Национальный фармацевтический университет. 61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53. Украина. E-mail: shtrygol@mail.ru.

Bondarev Yevgeniy Viktorovich — Post-graduated Student, Dept. of Clinical Pharmacology. National University of Pharmacy. 61002, Kharkov, Pushkinskaya St., 53, Ukraine. E-mail: shtrygol@mail.ru.

Shtrygol Sergey Yuryevich — Dr. Med.Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of Clinical Pharmacology. National University of Pharmacy. 61002, Kharkov, Pushkinskaya St., 53, Ukraine. E-mail: shtrygol@mail.ru.