

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дрогоров

УДК 615.276:616:002:547.455.623'233.1]001.8

ВПЛИВ КОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ АМІНОЦУКРІВ — ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ТА ФЛАВОНОЇДУ КВЕРЦЕТИНУ НА АЛЬТЕРАТИВНЕ І ПРОЛІФЕРАТИВНЕ ЗАПАЛЕННЯ

К.О.Зупанець, І.А.Отрішко

Національний фармацевтичний університет

Установлено, що досліджувана композиція проявляє значно більшу репаративну активність у порівнянні з її активними компонентами — сумішшю аміноцукрів та кверцетином. Показана більш висока антипроліферативна активність композиції на основі аміноцукрів — похідних глюкозаміну та флавоноїду кверцетину в порівняльному аспекті з активністю її монокомпонентів. Відмічене посилення антиальтеративної та антипроліферативної дії компонентів композиції при їх сумісному застосуванні. Достатній рівень ефективності досліджуваної композиції створює передумови для її використання у якості фармакологічного коректора альтеративного та проліферативного запалення.

Використання принципу поєднання декількох діючих речовин в одній лікарській формі з метою синергичності бажаних фармакологічних ефектів або нівелювання певних проявів токсикодинаміки — раціональний та широко розповсюджений прийом у фармацевтичній практиці [4].

Дані аналізу ринку лікарських препаратів свідчать, що лідерами серед комбінованих препаратів є лікарські форми для перорального прийому (таблетки, капсули), які застосовуються для тривалого та самостійного лікування хворих. Пацієнти з патологією опорно-рухової системи відносяться саме до тієї категорії хворих, які потребують постійного медикаментозного лікування. Патогенетичне лікування пацієнтів з остеоартритами проводиться шляхом тривалого застосування повільно діючих симптом-модифікуючих препаратів. У якості активних складових більшість препаратів із даної групи містять аміноцукри — похідні глюкозаміну (глюкозаміну гідрохлорид, N-ацетилглюкозамін) та хондроїтину сульфат [2, 6, 7]. Недостатня протизапальна дія останніх обумовлює пошук синергичних поєднань з іншими субстанціями з метою посилення даного виду активності [8, 9, 10, 11].

У раніше проведених нами дослідженнях показана доцільність комбінованого застосування амі-

ноцукрів — похідних глюкозаміну з флавоноїдом кверцетином, що призводить до потенціювання протизапальних та хондропротекторних властивостей такої композиції.

Метою даного дослідження стало вивчення впливу композиції на основі суміші аміноцукрів — глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином на перебіг альтеративного та проліферативного запалення.

Матеріали та методи

У якості об'єктів досліджень були обрані композиція (3:1) на основі суміші аміноцукрів — N-ацетилглюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду та кверцетину, у якості об'єктів порівняння — монокомпоненти композиції: суміш аміноцукрів — N-ацетилглюкозаміну з глюкозаміну гідрохлоридом (1:1) та власне кверцетин. Досліджувані об'єкти вводили у наступних середноефективних дозах, встановлених у попередніх дослідженнях: ED₅₀ композиції — 81,85 мг/кг; ED₅₀ суміші аміноцукрів — 61,39 мг/кг та ED₅₀ кверцетину — 20,46 мг/кг. Для роботи використовувалися субстанції глюкозаміну гідрохлориду фірми "Protein Chemicals" (Японія), N-ацетилглюкозаміну ("Sigma", США) та субстанція кверцетину, надана НВЦ "Борщагівський ХФЗ".

Вивчення репаративної активності проводили на моделі стандартних скарифікованих ран у 32 щурів вагою 180-230 г [3]. Під барбаміловим наркозом (1% розчин 0,7 мл/100 г маси тіла тварини) на попередньо депільовану поверхню наносили стандартного розміру та глибини рани шляхом обертання до щільно притиснутої шкіри скарифікованого пристрою діаметром 9 мм глибиною 5 мм. Тварини були розділені на чотири групи: контрольна (нелікована) група та 3 експериментальні групи, тварини в яких одержували досліджувані об'єкти у вищезазначених дозах. Препарати вводили щоденно, починаючи з першого дня моделювання патології. Ефективність препаратів оцінювали за показниками швидкості загоєння та активності зменшення площі ран (площі ран вимірювали планіметрично) при нанесенні досліджуваних препаратів, порівнюючи з контро-

Таблиця 1

Антиальтеративна активність композиції у порівнянні з сумішшю аміноцукрів та кверцетином (n=32)

Досліджувані об'єкти	Доза, мг/кг	Площа ран, мм ²									
		5 день	активність, %	10 день	активність, %	14 день	активність, %	16 день	активність, %	18 день	активність, %
Контрольна патологія	—	46,18±1,95	—	23,05±1,39	—	14,62±0,92	—	9,51±0,59	—	7,13±0,53	—
Композиція	81,85	37,25±1,29	19,34±2,78**/**	14,87±0,46	35,50±2,01**/**	2,46±0,12	83,17±0,82**/**	0,00	100,00		
Суміш аміноцукрів	61,39	41,63±0,84	9,85±1,83	17,98±0,84	22,02±3,65	6,15±0,35	57,94±2,40	3,42±0,23	64,08±2,46	0,00	100,00
Кверцетин	20,46	43,18±0,56	6,49±1,22	21,13±0,78	8,32±2,12	11,73±0,47	19,79±3,23	7,03±0,28	26,13±2,89	2,04±0,25	71,36±3,53

* — $p < 0,05$ відносно тварин, які отримували кверцетин; ** — $p < 0,05$ відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

лем. Швидкість загоєння ран розраховували за формулою:

$$V = 100 \times \frac{S_0 - S_t}{S_0},$$

де: S_0 — початкова площа рани, мм²; S_t — площа рани в день вимірювання, мм².

Антипроліферативну активність вивчали на моделі “ватної” гранульоми [3]: 24 щурам вагою 160-180 г, що знаходилися під легким ефірним наркозом, на спині депілювали ділянку шкіри та в асептичних умовах робили поздовжній розріз шкіри і підшкірної клітковини довжиною 1,5 см, куди поміщали стерильну ватну кульку вагою 20 мг. Досліджувану композицію та її монокомпоненти протягом 7 днів вводили в тих же дозах, що і в досліді зі стандартними скарифікованими ранами. Потім тварин виводили з експерименту, виділяли гранульому, що утворилася, висушували до постійної ваги при температурі 60°C. Масу грануляційно-фіброзної тканини, що утворилася, визначали за різницею між масою висушеної гранульоми та імплантованої ватної кульки. Результати виражали в мг і в % пригнічення утворення сполучної тканини в порівнянні з контролем.

Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [5].

Результати та їх обговорення

Порівняльне вивчення досліджуваних об'єктів на перебіг альтеративного запалення показало, що композиція на основі суміші аміноцукрів — N-ацетилглюкозаміну, глюкозаміну гідрохлориду та кверцетину проявляє значно вищі показники активності у порівнянні з її діючими компонентами — сумішшю аміноцукрів та кверцетином. Дану зако-

номірність ілюструють розраховані площі ран, швидкість загоєння та показники активності, які оцінювали в динаміці лікування на 5, 10, 14, 16, 18, 21 та 25 добу (табл. 1).

Протягом перших днів після моделювання ранової патології не зафіксовано суттєвих відмінностей в показниках загоєння ран у щурів контрольної та дослідних груп. Найбільш значиме зменшення площі ран у тварин, що одержували досліджувану композицію в порівнянні з іншими дослідними групами, спостерігалось вже на 10 добу лікування та було більш значуще на 14 день. За даним показником композиція на основі суміші аміноцукрів з кверцетином перевершувала показник тварин із групи контрольної патології в 5,94 рази, кверцетин — 4,77 рази, суміш аміноцукрів — у 2,5 рази.

За показником активності досліджувана композиція перевершувала препарати порівняння. Так, на 14 день досліду активність композиції перевищувала показники активності кверцетину в 4,2 рази, суміш аміноцукрів — в 1,44 рази. Причому активність досліджуваної композиції не є сумою активності її діючих складових. Дані досліджень підтверджують потенціуючий ефект при сумісному застосуванні монокомпонентів у складі композиції, який також був відмічений нами у раніше проведених дослідженнях при вивченні впливу на ексудативну стадію запалення.

Швидкість загоєння ран у динаміці лікування представлена на рисунку.

Наступним етапом нашої роботи було вивчення впливу досліджуваної композиції на перебіг проліферативного запалення.

Проліферація є однією з ланок запального процесу, що характеризується розвитком грануляційної тканини в осередку пошкодження. Дані досліджень антипроліферативної активності на моделі “ватної” гранульоми (табл. 2) свідчать, що композиція достовірно пригнічує утворення проліферативної тканини у вогнищі запалення у порівнянні з контрольною патологією. Антипроліферативна активність композиції на даній моделі склала 39,50%, що майже в 5 разів перевищила активність кверцетину (8,84%) та лише в 1,2 рази — активність суміші аміноцукрів (31,88%).

Достатньо висока антиальтеративна та антипроліферативна дія композиції можуть бути пояс-

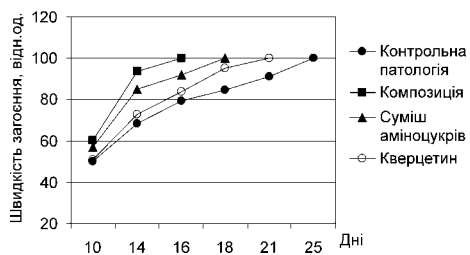


Рис. Вплив композиції і препаратів порівняння на процеси репарації у щурів.

Таблиця 2
Антипроліферативна активність композиції
у порівнянні з кверцетином та сумішшю
аміноцукрів (n=24)

Досліджуваний об'єкт	Доза, мг/кг	Кількість грануляційної тканини, мг	Активність, %
Контрольна патологія	—	62,62±3,79	—
Композиція	81,85	37,88±1,59	39,50±2,54*/**
Суміш аміноцукрів	61,39	42,65±1,56	31,88±2,49
Кверцетин	20,46	57,08±1,94	8,84±1,58

* — $p < 0,001$ відносно тварин, які отримували кверцетин;

** — $p > 0,05$ відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів.

нені тропністю аміноцукрів, що входять до її складу, а особливо N-ацетилглюкозаміну, до мембран клітин, будучи структурними компонентами їх мембран. Екзогенно введені аміноцукри глюкозаміну стимулюють анаболічні та регенераторні процеси у сполучній тканині, потенціюючи синтез ендогенних ГАГ. Глюкозаміни володіють здатністю підсилювати резорбцію колагену при проліферативних процесах та пригнічувати активність протеолітичних ферментів і впливати на утворення факторів, які стимулюють сполучну тканину [1, 6, 7]. Що стосується кверцетину, то в досліджуваній дозі він не чинив достовірно значущого впливу на перебіг альтеративного та проліферативного процесів. Водночас при досліджен-

ні антиальтеративної дії кверцетин проявив більш значущі показники активності, що призводило до виникнення ефекту потенціювання компонентів при їх сумісному застосуванні у складі композиції. При вивченні антипроліферативної дії активність композиції реалізувалася шляхом фармакологічного підсумовування активності її монокомпонентів.

ВИСНОВКИ

1. Експериментально доведена більш висока антиальтеративна та антипроліферативна дія композиції на основі суміші аміноцукрів — похідних глюкозаміну з кверцетином у порівнянні з її діючими компонентами — власне сумішшю аміноцукрів та кверцетином.

2. Більш високі показники активності досліджуваної композиції на моделі альтеративного запалення обумовлені фармакологічним потенціюванням її активних складових; на моделі проліферативного запалення — сумациєю активності монокомпонентів.

3. Одержані результати фармакологічного потенціювання на моделі альтеративного запалення у щурів узгоджуються з аналогічними при ексудативному запаленні.

4. Результати досліджень дозволяють рекомендувати досліджувану композицію в якості фармакологічного коректора альтеративного та проліферативного запалення.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Воспаление: Руководство для врачей / Под ред. В.В.Серова, В.С.Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.*
2. *Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. — К.: Авиценна, 2002. — 528 с.*
3. *Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.*
4. *Попов С.Б., Шебеко С.К., Зупанець К.О. та ін. Модифікація фармакологічних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів аміноцукром глюкозаміну гідрохлоридом: Метод. рекоменд. — Х., 2007. — 24 с.*
5. *Рябкова О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. — 3-е изд. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.*
6. *Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №2 (9). — С. 3-8.*
7. *Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. // Фармакол. та лікарська токсикол. — 2009. — №3 (10). — С. 3-9.*
8. *Anjaneyulu M., Chopra K. // Clinical and Experiment. Pharmacol. and Physiol. — 2004. — №31. — P. 244-248.*
9. *Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al. // J. of Food and Drug Analysis. — 2005. — Vol. 13. — P. 244-250.*
10. *De Boer V.C.J., Dihal A.A., van der Woude H. et al. // J. of Nutrition. — 2005. — Vol. 135. — P. 1718-1725.*
11. *Graf B.A., Ameho C., Dolnikowski G.G. // J. of Nutrition. — 2006. — Vol. 136 — P. 39-44.*

УДК 615.276:616:002:547.455.623'233.1]001.8

ВЛИЯНИЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ АМИНОСАХАРОВ — ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА И ФЛАВОНОИДА КВЕРЦЕТИНА НА АЛЬТЕРАТИВНОЕ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Е.А.Зупанец, И.А.Отришко

Установлено, что исследуемая композиция проявляет значимо большую репаративную активность по сравнению с ее активными компонентами — смесью аминсахаров и кверцетином. Показана высокая антипролиферативная активность композиции на основе аминсахаров — производных глюкозамина и флавоноида кверцетина в сравнительном аспекте с активностью ее монокомпонентов. Отмечено усиление антиальтеративного и антипролиферативного действия компонентов композиции при их совместном применении. Достаточный уровень эффективности исследуемой композиции создает предпосылки для ее использования в качестве фармакологического корректора альтеративного и пролиферативного воспаления.

UDC 615.276:616:002:547.455.623'233.1]001.8

THE INFLUENCE OF THE COMPOSITION CONTAINING AMINOSUGARS — DERIVATIVES OF GLUCOSAMINE AND QUERCETINE FLAVONOID ON ALTERATIVE AND PROLIFERATIVE INFLAMMATION

K.O.Zupanets, I.A.Otrishko

The composition under research has been shown to reveal a significantly greater wound healing activity in comparison with its active components — the aminosugars mixture and quercetine. The high antiproliferative activity of the composition containing aminosugars — derivatives of glucosamine and quercetine flavonoid in the comparative aspect with the activity of its mono-components has been demonstrated. The intensification of the anti-alterative and antiproliferative activities of the composition components in case of its combined application has been found. The sufficient efficiency level of the composition studied creates preconditions for its application as a pharmacological corrector of alterative and proliferative inflammation.