

# ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ КВЕРЦЕТИНУ З ПОХІДНИМИ ГЛЮКОЗАМІНУ НА ПЕРЕБІГ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ

Ель Аараж Ахмад, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко, І.А.Отрішко

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; N-ацетилглюкозамін; кверцетин; доксорубіцинова кардіоміопатія; кардіопротекторна дія

На моделі доксорубіцинової кардіоміопатії у щурів досліджено кардіопротекторну дію комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну у порівняльному аспекті з її активними монокомпонентами – сумішшю аміноцукрів та кверцетином. Кардіопротекторні властивості дослідної комбінації в умовах розвитку доксорубіцинової кардіоміопатії обумовлені наявністю комплексної дії засобу на перебіг кардіопатії, що пов'язано з наявністю антипроліферативної, антиоксидантної, антиішемічної, мембраностабілізуючої та анаболічної активності. Показано нормалізуючий вплив досліджуваної комбінації на біохімічні показники щурів – рівень АсАТ, ЛДГ та ендогенного N-ацетилглюкозаміну. Експериментально підтверджена протизапальна та кардіопротекторна активність комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну створює передумови для її подальшого вивчення у якості протизапального та кардіопротекторного засобу для використання у комплексній терапії пацієнтів з запально-дегенеративними захворюваннями міокарда.

Згідно з даними світової статистики щорічно в світі помирає понад 7 млн осіб від ішемічної хвороби серця (ІХС), що посідає лідируюче місце в структурі смертності населення [16].

Серцево-судинні захворювання посідають також перше місце в структурі смертності громадян України (62,5%), причому в переважній більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження кровоносних судин, що зумовлює в 66,6% розвиток ІХС. Смертність від ІХС в Україні в 2,5-3 рази вища, ніж у країнах Європи і більш ніж у 10 разів вища, ніж у Франції. Особливо актуальною дана проблема є у популяції населення старше 65 років, в якій і летальність вища в 6-7 разів, ніж у загальній популяції [18].

Сучасні підходи до терапії ІХС ґрунтуються на двох базових концепціях: гемодинамічній (покращення транспорту кисню до кардіоміоцитів та зниження потреб клітин у кисні) і метаболічній (підвищення ефек-

тивності використання кисню в клітинах та нормалізація окиснювальних процесів), що сумісно сприяють адаптації тканин до роботи за умов пониженого транспортування кисню. Для реалізації даних підходів використовується значний арсенал лікарських засобів (коронаролітики, β-адреноблокатори, антагоністи кальцію та ін.) [7].

Не принижуючи безумовних переваг даних засобів, слід зазначити, що за певних клінічних умов, зокрема при наявності супутніх хронічних захворювань, як правило, у літніх пацієнтів не завжди наявні на фармацевтичному ринку засоби цілком задовольняють медиків з позиції ефективності та безпеки терапії.

Тому актуальними на сьогодні є дослідження з метою пошуку та вивчення ефективних і безпечних поєднань засобів протизапальної та кардіопротекторної дії на основі аміноцукрів та природних флавоноїдів, що повинні мати кращу переносимість та бути доступними населенню [11, 12, 13, 14, 15, 17].

У серії проведених раніше досліджень обґрунтована доцільність комбінованого застосування аміноцукрів глюкозаміну – N-ацетилглюкозаміну та глюкозаміну гідрохлориду з флавоноїдом кверцетином. Показана протизапальна фармакодинамічна синергічність даної комбінації, а саме, вплив на різні ланки реалізації запальної реакції – ліпооксигеназний та циклооксигеназний шляхи метаболізму арахідонової кислоти [3, 4].

Вивчені також фармакокінетичні особливості кверцетину при сумісному застосуванні з аміноцукрами та показано, що останні підвищують рівень біодоступності даного флавоноїду [5].

Метою представленого дослідження стало експериментальне вивчення кардіопротекторної дії композиції на основі суміші аміноцукрів – глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином.

## Матеріали та методи

Поглиблене вивчення антипроліферативних властивостей композиції на основі суміші аміноцукрів – похідних глюкозамі-

Таблиця 1

## Деякі біохімічні показники щурів з доксорубіциновою кардіоміопатією під впливом комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну і референс-об'єктів, n=50

Дослідна група	АсАТ крові, ммоль/год*л	ЛДГ крові, ммоль/год*л	ТБК-реактанти крові, мкмоль/л	ТБК-реактанти міокарда, мкмоль/г
Інтактний контроль (n=10)	0,77±0,04	5,22±0,24	2,38±0,07	68,92±2,04
Контрольна патологія (n=10)	1,42±0,13*	7,81±0,72*	4,42±0,26*	171,11±9,73*
Дослідна комбінація, 81,9 мг/кг (n=10)	0,95±0,058**/****	5,89±0,28**/****	2,95±0,08**/***	93,21±2,39**/***
Суміш аміноцукрів, 61,4 мг/кг (n=10)	1,04±0,05**	6,02±0,31**	3,69±0,14**	125,32±4,62**
Кверцетин, 20,5 мг/кг (n=10)	1,16±0,06**	6,45±0,33**	3,30±0,09**	104,55±2,86**

Примітки:

- 1) \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин;
- 2) \*\* –  $p \leq 0,05$  відносно групи контрольної патології;
- 3) \*\*\* –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів;
- 4) \*\*\*\* –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували кверцетин.

ну з кверцетином проводили на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії (ДКМП) у щурів [1]. У дослідженні було використано 50 білих щурів обох статей масою 160-190 г, що розподілялись на 5 дослідних груп по 10 особин у кожній: 1 група – інтактний контроль; 2 група – контрольна патологія; 3 група – тварини, які отримували композицію у дозі 81,9 мг/кг (ЕД<sub>50</sub> за протизапальною активністю); 4 група – тварини, які одержували суміш аміноцукрів (глюкозаміну гідрохлорид та N-ацетилглюкозамін 1:1) у дозі 61,4 мг/кг; 5 група – тварини, які одержували кверцетин у дозі 20,5 мг/кг.

Проліферативне запалення міокарда викликали внутрішньочеревинним введенням розчину доксорубіцину в дозі 20 мг/кг. Починаючи з першого дня експерименту і впродовж 10 днів, всі тварини отримували відповідні лікарські засоби щодня перорально 1 раз на добу у вигляді водних суспензій.

Експерименти були виконані відповідно до правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних і інших наукових цілях» [14].

Евтаназію щурів здійснювали шляхом передозування ефіру.

У ході експерименту (у вигляді вихідних даних за станом на 10-у добу) оцінювали активність маркерних ферментів ураження кардіоміоцитів (АсАТ, ЛДГ) [6], вміст у крові і тканині міокарда ТБК-чутливих речовин [6] та вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА) в сироватці крові та гомогенаті тканини міокарда [2].

Одержані результати оброблялись методами варіаційної статистики з використанням критеріїв Фішера-Стьюдента за допомогою комп'ютерних програм [6, 9].

### Результати та їх обговорення

Результати дослідження кардіопротекторної дії комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну в порівнянні з її монокомпонентами в умовах розвитку ДКМП наведені в табл. 1, 2.

Тяжкість перебігу обраної експериментальної кардіопатії позначалась на загальному стані щурів з групи контрольної патології, які не отримували лікування. До кінця експерименту тварини достовірно втрачали

масу тіла не лише порівняно з групою інтактного контролю, але й порівняно з вихідними значеннями, визначеними до початку експерименту; найбільш високими були показники летальності щурів у даній групі.

При оцінці біохімічних показників (табл. 1), визначених у крові та гомогенаті серця, було встановлено, що у тварин групи контрольної патології спостерігалось достовірно відносно інтактних щурів підвищення вмісту показників, що відображають інтенсивність процесів ПОЛ (ТБК-реактивів у сироватці крові та гомогенаті міокарда) та підвищення рівня ферментів АсАТ і ЛДГ.

За результатами біохімічного дослідження визначався гальмівний вплив досліджуваних об'єктів на накопичення продуктів ПОЛ та ріст ферментемії. Найбільш значущу лікувальну дію мала комбінація, що підтверджено вірогідною динамікою нормалізації зазначених показників стосовно контрольної патології. У щурів даної експериментальної групи зберігалась також вірогідна розбіжність з показниками тварин, яких лікували сумішшю аміноцукрів за



Таблиця 2

**Показники обміну ендogenous N-ацетилглюкозаміну у щурів  
з доксорубіциною кардіоміопатією під впливом комбінації кверцетину  
з похідними глюкозаміну і референс-об'єктів, n=50**

Дослідна група	Вміст ендogenous N-ацетилглюкозаміну			
	сироватка крові, ммоль/л			гомогенат міокарда, мг/г
	загальний	зв'язаний	вільний	
Інтактний контроль (n=10)	7,06±0,21	5,18±0,15	1,88±0,06	0,157±0,005
Контрольна патологія (n=10)	9,57±0,54*	8,56±0,49	1,01±0,06*	0,073±0,004*
Дослідна комбінація, 81,9 мг/кг (n=10)	7,61±0,20 **/****	5,56±0,14 **/****/****	2,05±0,05 **/****/****	0,148±0,004 **/****/****
Суміш аміноцукрів, 61,4 мг/кг (n=10)	8,22±0,30**	6,47±0,24**	1,75±0,06**	0,123±0,005**
Кверцетин, 20,5 мг/кг (n=10)	8,44±0,23**	7,12±0,19**	1,31±0,04**	0,115±0,003**

Примітки:

- 1) \* –  $p \leq 0,05$  відносно інтактних тварин;
- 2) \*\* –  $p \leq 0,05$  відносно групи контрольної патології;
- 3) \*\*\* –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів;
- 4) \*\*\*\* –  $p \leq 0,05$  відносно тварин, які отримували кверцетин.

показниками вмісту ТБК-реактивних, та з показниками тварин, яких лікували кверцетином за рівнем ферментів крові.

Помітно поступалися композиції її власне монокомпоненти, які, в свою чергу, достовірно нормалізували біохімічні показники щурів стосовно нелікованих тварин з контрольною патологією.

Таким чином, найбільш суттєвий вплив на нормалізацію біохімічних показників мала досліджувана комбінація, що підтверджувалося зниженням рівня ферментемії та інгібуванням інтенсивності процесів ПОЛУ міокарді та сироватці крові щурів.

У ході проведення дослідження оцінювався також вміст ендogenous N-ацГА в сироватці крові та гомогенаті міокарда тварин (табл. 2). Показано, що на фоні розвитку патології відмічається вірогідне підвищення вмісту загального та зв'язаного аміноцукру в сироватці крові та зниження його в гомогенаті органу.

Найбільш значущий нормалізуючий вплив на вміст ендogenous N-ацГА чинила досліджувана комбінація, що підтверджено наявністю вірогідних від-

мінностей стосовно контрольних нелікованих тварин. Вміст усіх фракцій ендogenous N-ацГА у щурів зазначеної експериментальної групи вірогідно відрізнявся від даного показника на фоні лікування власне кверцетином (зниження в 1,2 рази), а за вмістом зв'язаного N-ацГА – і від щурів, яких лікували сумішшю аміноцукрів. У гомогенаті міокарда щурів, яких лікували композицією, достовірно підвищувався його вміст відносно тварин, які отримували суміш аміноцукрів (в 1,2 рази), та відносно тварин, яких лікували кверцетином (в 1,3 рази). Більш суттєвий нормалізуючий вплив на вміст ендogenous N-ацГА чинила суміш аміноцукрів у порівнянні з власне кверцетином.

Описані вище зміни в обміні ендogenous N-ацГА пояснюються інтенсивним перебігом деструктивних процесів у міокарді під впливом кардіотоксичного агента (доксорубіцину), який шляхом активізації вільнорадикальних механізмів викликає пошкодження мембранних структур серця. Руйнування мембран кардіоміоцитів призводить до виходу ендogenous аміноцукрів до кров'яного русла, знижен-

ня їхнього вмісту у тканині міокарда і, відповідно, підвищення їхньої концентрації в сироватці крові. При цьому збільшується переважно зв'язана фракція N-ацГА. В свою чергу, це призводить до збільшення співвідношення зв'язаної та вільної фракцій аміноцукру у порівнянні з інтактними тваринами. В той же час підвищенню даного співвідношення сприяє зменшення вільної фракції N-ацГА, яке можна пояснити захопленням вільного аміноцукру із сироватки крові і включенням його до захисного шару ушкодженої мембрани кардіоміоцитів на тлі виходу з неї залишків зруйнованих глікозаміногліканів (ГАГ). Це дозволяє припустити, що за умов розвитку патології серця рівень зв'язаного N-ацГА відображає інтенсивність деструктивних процесів у міокарді, а рівень вільної фракції – інтенсивність відновлення елементів тканини серця.

Таким чином, отримані експериментальні дані дозволяють зробити висновок, що ендogenous N-ацГА відіграє важливу роль у функціонуванні серця і має велике патофізіологічне значення при розвитку кардіоміопа-

тій. Найбільш значущий вплив на відновлення стану і рівноваги процесів деструкції та відновлення структурних елементів кардіоміоцитів чинила комбінація кверцетину з похідними глюкозаміну.

#### ВИСНОВКИ

1. Кардіопротекторні властивості комбінації кверцетину з похідними глюкозаміну в умовах розвитку ДКПМ обумовлені

наявністю комплексної дії засобу на перебіг дослідженої кардіопатії, що пов'язано з наявністю антипроліферативної, антиоксидантної, антиішемічної, мембраностабілізуючої та анаболічної активності.

2. На даній модельній патології досліджувана комбінація перевершує об'єкти порівняння – суміш аміноцукрів та кверцетин.

3. Сумісне застосування суміші аміноцукрів з кверцетином у складі нового оригінального засобу сприяє взаємодифікації впливу його монокомпонентів на показники, що характеризують запально-деструктивний характер перебігу кардіопатій, та чинить загальнопотенціюючий вплив на рівень кардіопротекторної активності даного засобу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Доклинические исследования лекарственных средств: Метод. рекоменд. / Под ред. А.В.Стефанова. – К.: Авиценна, 2002. – 528 с.
2. Зупанець І.А., Шебеко С.К. // Фармаком. – 2005. – №4. – С. 56-61.
3. Зупанець К.О., Попов С.Б., Отрішко І.А. // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, №4. – С. 50-53.
4. Зупанець К.О. // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2010. – №6. – С. 8-11.
5. Зупанець К.О., Шебеко С.К., Підпружников Ю.В. та ін. // Медична хімія. – 2010. – Т. 12, №3 (44). – С. 81-86.
6. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справ. в 2-х т. – 2-е изд. – Мн: Интерпрессервис, 2003. – Т. 1. – 495 с., Т. 2. – 463 с.
7. Компендиум 2010 – лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2010. – 2240 с.
8. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – 3-е изд. – М.: МедиаСфера, 2006. – 312 с.
10. Chen Xiao, Yin Ophelia Q.P., Zhong Zuo et al. // Pharmac. Res. – 2005. – Vol. 22, №6. – P. 892-901.
11. Chi-Yu Y., Su-Lan H., Kuo-Ching W. et al. // J. of Food and Drug Analysis. – 2005. – Vol. 13. – P. 244-250.
12. Chi Y.S., Jong H.G., Son K.H. et al. // Biochem. and Pharmacol. – 2001. – №62. – P. 1185-1191.
13. Duarte J., Pérez-Palencia R., Vargas F. et al. // British J. of Pharmacol. – 2001. – Vol. 133, №1. – P. 117-124.
14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
15. Khaled A.Kh., Yousry M.El-S., Badr Al-H.M. // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2001. – Vol. 29, №4. – P. 397-403.
16. Mortality data. – Geneva, World Health Organization, 2010. ([www.who.int/healthinfo/statistics/mortality/en](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality/en)).
17. Spencer J., Kuhnle G., Williams R. et al. // Biochem. J. – 2003. – №372. – P. 173-181.
18. The Lancet. – 2010. – Vol. 375, №9713. – P. 433-524. – <http://data.euro.who.int/hfadatabases/tableA.php?w=1280&h=1024>.

Адреса для листування: 61057, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 27. Тел. (57) 706-30-72.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 29.06.2012 р.