

УДК 547.455.623-233.1: 616.831-005

І. А. ЗУПАНЕЦЬ, О. Є. ГРИНЦОВА

Національний фармацевтичний університет

## ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ У ЩУРІВ

*Провідним пошкоджуючим фактором за умов розвитку цереброваскулярної патології є гіпоксія, яка призводить до ацидозу, набряку тканин мозку та значних метаболічних розладів у нейроцитах. Можливості фармакотерапії у цьому аспекті на сьогодні обмежені, тому необхідні засоби з антигіпоксичними та церебропротекторними властивостями. Наведені у статті дані доводять, що похідні глюкозаміну чинять церебропротекторну дію на тлі експериментальної гіпоксії, що підтверджується збільшенням тривалості життя дослідних тварин та зниженням вагового коефіцієнту мозку. Така дія, вірогідно, зумовлена зміною в обміні ендogenous N-ацетилглюкозаміну, що супроводжується стабілізацією мембран нейроцитів.*

*Ключові слова:* похідні глюкозаміну; гіпоксія; антигіпоксичні властивості; церебропротекція

### ВСТУП

Цереброваскулярна патологія — важлива проблема сучасної медицини, тому що вона у значній мірі впливає на показники захворюваності та смертності населення [1]. Провідним пошкоджуючим фактором за умов розвитку судинної патології мозку є гіпоксія. Головний мозок відрізняється значною інтенсивністю окисних реакцій — складаючи лише 2% від загальної маси людини, він використовує більше 20% всього кисню, що надходить до організму [4]. За умов гіпоксії розвивається ацидоз, який збільшує проникність судинної стінки. Як результат — набряк та порушення церебральної гемодинаміки [6]. В умовах гіпоксії також активізується перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) з накопиченням агресивних вільних радикалів, які чинять деструктивну дію на мембрани нейронів. Існуючі підходи до фармакотерапії захворювань цереброваскулярної патології передбачають корекцію нейрометаболічних порушень, попередження розвитку набряку мозку та запобігання дегенерації нейронів. Можливості сучасної фармакотерапії у цьому аспекті поки що обмежені [5], тому необхідні засоби, які зможуть стабілізувати мембрани нейроцитів та забезпечувати церебропротекторний вплив на тлі гіпоксії.

Нашу увагу привернув природний аміноцукор глюкозамін. Він входить до складу біологічних мембран, а внаслідок особливостей будови молекули його відновні властивості превалюють

над окисними [7,8,9]. Тому потенційно він може мати антигіпоксичні властивості за рахунок стабілізації мембран нейроцитів, запобігаючи набряку мозку та попереджаючи розвиток окисного ураження тканин мозку.

Метою цієї роботи стало експериментальне вивчення антигіпоксичних властивостей похідних глюкозаміну на тлі експериментальної гіпоксії.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для експерименту було використано 50 стандартизованих щурів популяції ЦНДЛ при Національному фармацевтичному університеті. Дослідження проведені згідно з правилами гуманного відношення до лабораторних тварин [3]. Глюкозаміну гідрохлорид та глюкозаміну сульфат (у дозі 50 мг/кг), а також препарат порівняння пірацетам (у дозі 200 мг/кг) вводили тваринам внутрішньошлунково у вигляді розчинів у 0,5 мл води очищеної. Кожну дозу вводили щодня 1 раз на день протягом 10-ти діб та за 60 хв до початку експерименту. Гемічну гіпоксію моделювали внутрішньоочеревинним введенням 1,5% водного розчину натрію нітриту в летальній дозі 300 мг/кг [3]. Антигіпоксичний ефект оцінювали за збільшенням тривалості життя тварин у порівнянні з контрольною групою. В якості допоміжних показників оцінювали ваговий коефіцієнт мозку (ВКМ) та рівень ендogenous N-ацетилглюкозаміну у печінці та головному мозку (за модифікованим методом Ельсона-Моргана) [2].

© І. А. Зупанець, О. Є. Гринцова, 2010

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Отримані результати дослідження наведені у табл. 1.

Після введення летальної дози натрію нітриту тривалість життя тварин групи контрольної патології склала  $21,57 \pm 0,16$  хв. Попереднє введення досліджуваних речовин достовірно подовжувало тривалість життя експериментальних тварин у всіх групах спостереження. Так, тривалість життя тварин, що попередньо отримували глюкозаміну гідрохлорид, склала  $26,25 \pm 0,07$  хв, а глюкозаміну сульфат —  $25,73 \pm 0,14$  хв, що було достовірно ( $p < 0,05$ ) більше порівняно з групою контрольної патології. Слід відмітити, що у групі, де профілактично застосовувався пірацетам, тривалість життя була найдовшою та склала  $30,37 \pm 0,09$  хв. Цей показник був достовірно ( $p < 0,05$ ) більший у порівнянні з контрольною групою та групами, де застосовувались похідні глюкозаміну.

Гемічна гіпоксія супроводжувалась набряклістю мозкової тканини, про що свідчило достовірно ( $p < 0,05$ ) підвищення ВКМ тварин. Його значення у групі контрольної патології склало  $0,81 \pm 0,04$  при  $0,58 \pm 0,05$  у інтактних тварин. На тлі застосування досліджуваних речовин показник ВКМ був нижчим, ніж у групі контрольних тварин. Це мало характер тенденції ( $p > 0,05$ ) у групі, де перед моделюванням

гіпоксії вводили глюкозаміну сульфат (ВКМ склав  $0,73 \pm 0,06$ ). У групі пірацетаму ВКМ був визначений на рівні  $0,68 \pm 0,03$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) менше порівняно з групою контрольної патології, але достовірно ( $p < 0,05$ ) більше, ніж у інтактній групі. Глюкозаміну гідрохлорид виявив захисну дію на тканини головного мозку, що відобразилось у найнижчому значенні ВКМ, який склав  $0,60 \pm 0,03$ . Цей показник був достовірно ( $p < 0,05$ ) менший порівняно з групами контрольної патології та референтного препарату статистично значно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від такого в інтактних тварин.

Результати дослідження концентрації ендогенного N-ацетилглюкозаміну у групах спостереження наведені у табл. 2.

Вміст ендогенного N-ацетилглюкозаміну у результаті гемічної гіпоксії знижувався: у печінці він склав  $0,47 \pm 0,05$  мг/г тканини проти  $0,63 \pm 0,19$  мг/г тканини у групі інтакту, а у мозку різниця була навіть більш вираженою —  $0,067 \pm 0,013$  мг/г тканини проти  $0,124 \pm 0,012$  мг/г тканини в інтактних тварин. Різниця показників була достовірною ( $p < 0,05$ ). Вміст N-ацетилглюкозаміну у печінці у групі тварин, що отримували пірацетам, статистично значно не відрізнявся від групи контрольної патології та склав  $0,51 \pm 0,13$  мг/г тканини. Але слід зазначити, що на тлі застосування піраце-

Таблиця 1

**ВПЛИВ РЕЧОВИН, ЩО ДОСЛІДЖУВАЛИСЬ,  
НА ПЕРЕБІГ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ У ЩУРІВ (N = 50)**

Досліджувана група	Тривалість життя (хв)	Ваговий коефіцієнт мозку
Група інтакту	-	$0,58 \pm 0,05$
Група контрольної патології	$21,57 \pm 0,16$	$0,81 \pm 0,04$
Група глюкозаміну гідрохлориду	$26,25 \pm 0,07^{**}$	$0,60 \pm 0,03^{**}$
Група глюкозаміну сульфату	$25,73 \pm 0,14^{**}$	$0,73 \pm 0,06$
Група пірацетаму	$30,37 \pm 0,09^{*}$	$0,68 \pm 0,03^{**}$

\* — різниця показників достовірна ( $p < 0,05$ ) по відношенню до групи інтактних тварин;  
\*\* — різниця показників достовірна ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контрольної групи;  
# — різниця показників достовірна ( $p < 0,05$ ) по відношенню до групи тварин, які отримували пірацетам.

Таблиця 2

**ВПЛИВ РЕЧОВИН, ЩО ДОСЛІДЖУВАЛИСЬ,  
НА ВМІСТ ЕНДОГЕННОГО N-АЦЕТИЛГЛЮКОЗАМІНУ У ПЕЧІНЦІ  
ТА ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ (N = 50)**

Досліджувана група	Вміст N-ацетилглюкозаміну (мг/г тканини)	
	печінка	мозок
Група інтакту	$0,63 \pm 0,19$	$0,124 \pm 0,012$
Група контрольної патології	$0,47 \pm 0,15$ *	$0,067 \pm 0,013$ *
Група глюкозаміну гідрохлориду	$0,78 \pm 0,07$ ***#	$0,230 \pm 0,022$ ***#
Група глюкозаміну сульфату	$0,56 \pm 0,08$ ***	$0,129 \pm 0,017$ **
Група пірацетаму	$0,51 \pm 0,13$	$0,121 \pm 0,024$ **

\* — різниця показників достовірна ( $p < 0,05$ ) по відношенню до групи інтактних тварин;  
\*\* — різниця показників достовірна ( $p < 0,05$ ) по відношенню до контрольної групи;  
# — різниця показників достовірна ( $p < 0,05$ ) по відношенню до групи тварин, яка отримувала пірацетам.

таму вміст N-ацетилглюкозаміну у мозку підвищувався та склав  $0,121 \pm 0,024$  мг/г тканини, цей показник був достовірно ( $p < 0,05$ ) більшим порівняно до групи контрольної патології та статистично значно не відрізнявся від групи інтактних тварин.

Профілактичне застосування похідних глюкозаміну мало захисну дію. Вміст N-ацетилглюкозаміну у печінці тварин, що отримували похідні глюкозаміну, був достовірно ( $p < 0,05$ ) більшим, ніж у тварин з контрольною патологією. Так, у групі глюкозаміну сульфату цей показник склав  $0,56 \pm 0,08$  мг/г тканини, а у глюкозаміну гідрохлориду —  $0,78 \pm 0,07$  мг/г тканини. Слід зазначити, що концентрація N-ацетилглюкозаміну у печінці тварин групи глюкозаміну гідрохлориду достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувала таку у групі референтного препарату пірацетаму. У мозку дослідних тварин, що отримували глюкозаміну сульфат, вміст N-ацетилглюкозаміну склав  $0,129 \pm 0,017$  мг/г тканини, що достовірно не відрізнялось від групи інтактних тварин та групи пірацетаму. Особливий інтерес викликає вплив глюкозаміну гідрохлориду на метаболізм N-ацетилглюкозаміну у мозку. На тлі гемічної гіпоксії його концентрація склала  $0,230 \pm 0,022$  мг/г тканини, що майже вдвічі перевищує таку у групі інтактних тварин та майже у 4 рази — у групі контрольної патології. Це свідчить про наявність направленої захисної дії похідних глюкозаміну, а особливо глюкозаміну гідрохлориду, на тканини мозку на тлі гемічної гіпоксії.

Таким чином, на моделі гемічної гіпоксії встановлена захисна, антигіпоксична дія похідних глюкозаміну, що виявляється у подовженні тривалості життя експериментальних тварин. Зменшення вагового коефіцієнту мозку на тлі застосування похідних глюкозаміну свідчить про їх властивості стабілізувати мембрани клітин та запобігати набряку нервової тканини. Церебропротекторна дія речовин, що досліджувались, можливо, реалізується через зміни обміну ендогенного N-ацетилглюкозаміну, вміст якого збільшувався у групах дослідження.

#### ВИСНОВКИ

1. Похідні глюкозаміну (гідрохлорид та сульфат) в умовах гемічної гіпоксії виявляють антигіпоксичний та церебропротекторний ефекти.
2. Церебропротекторна дія похідних глюкозаміну (більш виражена у глюкозаміну гідрохлориду), вірогідно, відбувається через зміни в обміні ендогенного N-ацетилглюкозаміну, вміст якого збільшується у головному мозку.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бурчинський С. Г. Нейрометаболична фармакотерапія при хронічних порушеннях мозкового кровообігу: матеріали ІХ Міжнародного конф. [Нові стратегії в неврології]. — К., 2009. — С. 238–242.
2. Зупанец І. А., Дрогвоз С. М., Марван Мансур и др. Метод определения N-ацетилглюкозамина в биологическом материале: информац. письмо. — Х.: РПК «Фармація», 1996. — Вып. 3. — 4 с.
3. Лук'янчук В. Д., Савченкова Л. В., Немтих О. Д. та ін. Пошук та експериментальне вивчення потенційних антигіпоксичних засобів: метод. рекомендації. — К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. — 27 с.
4. Матвеев А. Г. Феномен цитотоксичности и механизмы повреждения нейронов новой коры при гипоксии и ишемии / А. Г. Матвеев // Тихоокеанский мед. журн. — 2004. — № 1. — С. 18–23.
5. Островая Т. В., Черный В. И. Церебропротекция в аспекте доказательной медицины / Т. В. Островая, В. И. Черный // Медицина неотложных состояний. — 2007. — №2 (9). — С. 48–53.
6. Шанько Г. А., Танин А. Л., Наледько А. Н. и др. Современные представления о механизмах патогенеза поврежденного мозга и нейропротекторной терапии / [Г. А. Шанько, А. Л. Танин, А. Н. Наледько и др.] // ARS MEDICA. — 2009. — №3 (13). — С. 97–105.
7. Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and two in combination for painful knee osteoarthritis / [D. O. Clegg, D. J. Reda, C. L. Harris et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 795–808.
8. Herrero-Beaumont G., Ivorra J. A., Del Carmen Trabado M. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / [G. Herrero-Beaumont, J. A. Ivorra, M. Del Carmen Trabado et al.] // Arthritis Rheum. — 2007. — №56. — P. 555–567.
9. Vangsness C. T. Jr., Spiker W., Erickson J. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis / [C. T. Jr. Vangsness, W. Spiker, J. Erickson] // Arthroscopy. — 2009. — №25 (1). — P. 86–94.

**УДК 547.455.623-233.1: 616.831-005**

И. А. Зупанец, О. Е. Гринцова

**ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛЮКОЗАМИНА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ У КРЫС**

Ведущим повреждающим фактором при развитии цереброваскулярной патологии является гипоксия, приводящая к ацидозу, отечности тканей мозга и значительным метаболическим нарушениям в нейронах. Возможности фармакотерапии в этом аспекте на сегодня ограничены, поэтому необходимы средства с антигипоксическими и церебропротекторными свойствами. Приведенные в статье данные свидетельствуют о том, что применение производных глюкозамина оказывает церебропротекторный эффект на фоне экспериментальной гипоксии, что подтверждается увеличением продолжительности жизни исследуемых животных и снижением весового коэффициента мозга. Такой эффект, вероятно, обусловлен изменениями обмена эндогенного N-ацетилглюкозамина, что сопровождается стабилизацией мембран нейроцитов.

**Ключевые слова:** производные глюкозамина; гипоксия; антигипоксические свойства; церебропротекция

**UDC 547.455.623-233.1: 616.831-005**

I. A. Zupanets, O. E. Grintsova

**CEREBROPROTECTIVE ACTIVITY OF GLUCOSAMINE DERIVATIVES BY THE EXPERIMENTAL HYPOXIA IN RATS**

Hypoxia is the leading damaging factor by cerebrovascular diseases that results in acidosis, brain tissues swollen and significant metabolic derangements in neurocytes. Nowadays the pharmacotherapy possibilities in this aspect are limited, so new agents are needed that will be able to provide cerebral protection and antihypoxic action. The given in the article investigation data are enable to conclude that glucosamine derivatives have the cerebroprotective action by experimental hypoxia. This is proven by increase of rats' survival time and decrease of brain weighting coefficient. This activity of glucosamine derivatives is probably realized by the change of endogenous N-acetylglucosamine, what is followed by stabilization of neurocytes membranes.

**Key words:** glucosamine derivatives; hypoxia; antihypoxic action; cerebral protection

*Адреса для листування:*

61002, м. Харків,

вул. Пушкінська, 27.

Кафедра клітичної фармакології  
з фармацевтичною опікою

Надійшла до редакції:

22,02,10