

## ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ГЕПАТОЗАХИСНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ХОНДРОПРОТЕКТОРНИХ ПРЕПАРАТІВ

С.В. Місюрьова

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: токсичний гепатит; хондропротектори; глюкозамін

*Підвищення ефективності та удосконалення методів лікування токсичних уражень печінки є однією з найбільш актуальних задач сучасної фармакології. Метою нашого дослідження стало порівняльне вивчення гепатозахисних властивостей препаратів — хондропротекторів, до складу яких входить аміноцукор 2-D-(+)-глюкозамін: глюкозаміну гідрохлорид, "DONA<sup>R</sup>-200S" і "Румалон". Встановлено, що глюкозаміну гідрохлорид чинить виражену гепатозахисну дію. Румалон нормалізує функціональний стан печінки, а також поглинально-видільну функцію. Глюкозаміну сульфат (DONA<sup>R</sup>-200S), не володіючи гепатозахисною активністю, призводить до погіршення холелітіазної, жовчогінної та поглинально-видільної функції печінки. Розходження у фармакологічному ефекті досліджуваних хондропротекторів необхідно враховувати при призначенні цих препаратів хворим, які мають в анамнезі ураження печінки.*

Проблема токсичних уражень печінки в останні роки набула особливої актуальності в усіх цивілізованих країнах світу. Це обумовлено хімізацією промисловості і побуту, збільшенням кількості та асортименту лікарських препаратів, негативною дією алкоголю на печінку.

У теперешній час у лікарській терапії токсичних уражень печінки використовується комплексний підхід, що припускає усунення цитолітичного, холестатичного і мезенхімально-запального синдромів. Комбінування препаратів здійснюється головним чином у напрямку реалізації 4-х видів фармакологічної активності: антиоксидантної, мембраностабілізуючої, протизапальної та анаболічної [6, 9]. Отже, вивчення лікарських препаратів, які поєднують зазначені механізми дії, є перспективним напрямком пошуку ефективних гепатопротекторних засобів.

Найбільший інтерес викликають гепатозахисні засоби на основі природних сполук рослинного і тваринного походження. В останні роки активний науковий пошук ведеться серед біологічно

активних сполук і лікарських препаратів так званого "метаболітного" типу дії.

У зв'язку з цим нашу увагу привернув аміноцукор 2-D-(+)-глюкозамін і його похідні, які володіють широким спектром фармакологічної активності: хондропротекторної, протизапальної, анаболічної, антибактеріальної, гепатопротекторної, гастропротекторної та ін. [2, 3, 19]. До переваг глюкозаміну як фармакологічного засобу належить його відносна безпека, обумовлена тим, що ця речовина є природним метаболітом організму [4, 11, 12, 17, 18].

З огляду на вищевикладене також представляло інтерес вивчення можливої гепатопротекторної дії препаратів, створених на основі глюкозаміну — "DONA<sup>R</sup>-200S" (глюкозаміну сульфат) і "Румалон" (глікозаміногліканпептидний комплекс).

"DONA<sup>R</sup>-200S" і "Румалон" — препарати тваринного походження. Біохімічний склад цих препаратів залежить від умов технології, але фармакологічна їх активність обумовлена глікозаміногліканами, серед яких: хондро-

їтинсульфати, кератансульфати, дерматансульфати, гіалуронати і гепарини, основним структурним компонентом яких є D-глюкозамін [8, 13-16, 19].

Метою нашого дослідження стало порівняльне вивчення гепатопротекторних властивостей коректорів метаболізму сполучної тканини глюкозаміну гідрохлориду, "DONA<sup>R</sup>-200S" і "Румалону" в умовах токсичного гепатиту.

### Матеріали та методи

Об'єктами дослідження були обрані: глюкозаміну гідрохлорид — комерційний препарат фірми "Sigma" (США), глюкозаміну сульфат — "DONA<sup>R</sup>-200S" фірми "Rot-tafarm" (Італія) і глікозаміногліканпептидний комплекс "Румалон" фірми "Ферейн" (Росія).

Вивчення фармакологічної активності досліджуваних препаратів проводили на моделі комбінованого ураження печінки тетрахлорметаном у сполученні з етанолом [1]. Досліди проведені на 80 білих щурах масою 140-190 г. Патологію печінки викликали протягом чотирьох днів підшкірним введенням тваринам чотирьохлористого вуглецю у вигляді 50% олійного розчину з розрахунку 4 мл/кг маси тіла і через 3 годи-

Таблиця

**Вплив глюкозаміну гідрохлориду, "DONA<sup>R</sup>-200S" та "Румалону" на жовчоутворювальну та поглинально-видільну функцію печінки щурів з токсичним ураженням печінки, викликаним сумісним введенням тетрахлорметану та етанолу (n=8-12)**

Умови досліджу	Швидкість секреції жовчі, мг/хв/100 г маси			Кількість жовчі за 3 год, мг/100 г маси	Вміст у жовчі		Холато-холестериновий коефіцієнт	Бромсульфалеїнова проба, хв
	через 1 год	через 2 год	через 3 год		жовчних кислот, мг/100 г тканини	холестерину, мг/100 г тканини		
Інтактні тварини	4,42±0,21	3,92±0,4	3,78±0,26	727±50	4,22±0,3	0,140±0,003	30,1	15,7±2,9
CCl <sub>4</sub> + етанол (патологія)	4,00±0,19	3,33±0,21	2,77±0,23	606±28*	2,55±0,8*	0,118±0,002*	21,3	30,5±4,6*
CCl <sub>4</sub> + етанол + глюкозамін	4,38±0,27	3,80±0,30	3,60±0,28	707±36**	3,83±0,7**	0,130±0,003**	29,5	16,3±1,2**
CCl <sub>4</sub> + етанол + DONA <sup>R</sup>	4,35±0,34	3,05±0,36	2,95±0,34	621±55*	3,54±0,6**	0,135±0,001**	26,9	29,3±2,9*
CCl <sub>4</sub> + етанол + румалон	4,40±0,39	3,70±0,32	3,45±0,27	693±58**	3,72±0,5**	0,122±0,001*	30,5	19,4±3,1**
CCl <sub>4</sub> + етанол + силібор	4,1±0,32	3,4±0,41	3,00±0,34	620±40*	3,5±0,7**	0,127±0,003	27,6	25,2±3,2*

Примітки:

- 1) \* — вірогідно по відношенню до інтакту при  $p \leq 0,05$ ;
- 2) \*\* — вірогідно по відношенню до контролю (CCl<sub>4</sub> + етанол) при  $p \leq 0,05$ ;
- 3) n — кількість тварин у групі.

ни пероральним застосуванням 40% етанолу з розрахунку 13 мл/кг маси тіла протягом 4-х днів [2].

Досліджувані препарати вводили внутрішньом'язово в DE<sub>50</sub> за антиексудативною дією (глюкозаміну гідрохлорид — 50 мг/кг, румалон — 50 мг/кг і DONA — 50 мг/кг) за 1 годину до введення тетрахлорметану протягом усього періоду введення токсичних агентів і протягом трьох днів після нього.

Біохімічні дослідження, а також показники жовчосекреторної і поглинально-видільної функцій печінки проводили на 8-у добу від початку досліджу.

Жовчосекреторну функцію вивчали за методикою Н.П.Скакуна та А.Н.Олійник [1]. Щурів наркотизували 1% розчином барбіталу, що при однократному введенні не чинить впливу на процес жовчоутворення [1]. Проводили лапаротомію, канюлювали загальну жовчну протоку поліетиленовою канюлею діаметром 1 мм і протягом трьох годин збирали годинні порції жовчі, причому перша година експерименту була у всіх серіях вихідним фоном. Секреторну функцію печінки оціню-

вали за швидкістю секреції жовчі за кожну годину спостереження (мг/хв/100) і загальною кількістю жовчі за увесь час досліджу (мг/100) [1].

Вміст жовчних кислот і холестерину в жовчі визначали за методом Мірошниченко В.П. та співавт. [7]. Показником, що характеризує літогенні властивості жовчі, є холато-холестериновий коефіцієнт, який обчислювали за співвідношенням загальної кількості холатів і холестерину, які виділилися протягом усього досліджу [7].

Поглинально-видільну функцію печінки оцінювали за бромсульфалеїновою пробою (БСФ) Розенталя в модифікації В.Н.Тугаринової [1]. Цей метод ґрунтується на здатності гепатоцитів захоплювати бромсульфалеїн і зв'язувати його з глутатіоном з наступною екскрецією у жовч.

Після цього тварин під барбіталовим наркозом декапітували та проводили забір крові і печінки для подальших біохімічних досліджень. З наважок печінки готували гомогенати, у яких визначали малоновий діальдегід (МДА) за методом І.Д.Сталевої і Т.Г.Гаришвілі [7]. Вміст маркер-

ного ферменту цитолізу гепатоцитів аланінамінотрансферази (АлАТ) у сироватці крові визначали методом Reitman S., Frankel S. [7].

Препарати порівняння — силібор у дозі 25 мг/кг (DE<sub>30</sub> за гепатозахисною дією) і вітамін Е в дозі 50 мг/кг (DE<sub>50</sub> за антиоксидантною активністю) — вводили в тій же динаміці, що і досліджувані препарати [1].

Для визначення вірогідності розходжень змін показників методом аутоконтролю та порівняння з групою контрольних тварин розрахунок проводили за t-критерієм Ст'юдента [5].

### Результати та їх обговорення

Результати, отримані в експерименті, показали, що ураження печінки, викликане сумісним введенням тетрахлорметану та етанолу, супроводжується глибоким порушенням функції гепатоцитів. Під дією гепатотоксичних агентів підвищується активність АлАТ у сироватці крові в 3,2 рази, що свідчить про порушення цілісності мембран гепатоцитів, підсилюються процеси ліпопероксидації (вміст МДА в гомогенаті пе-

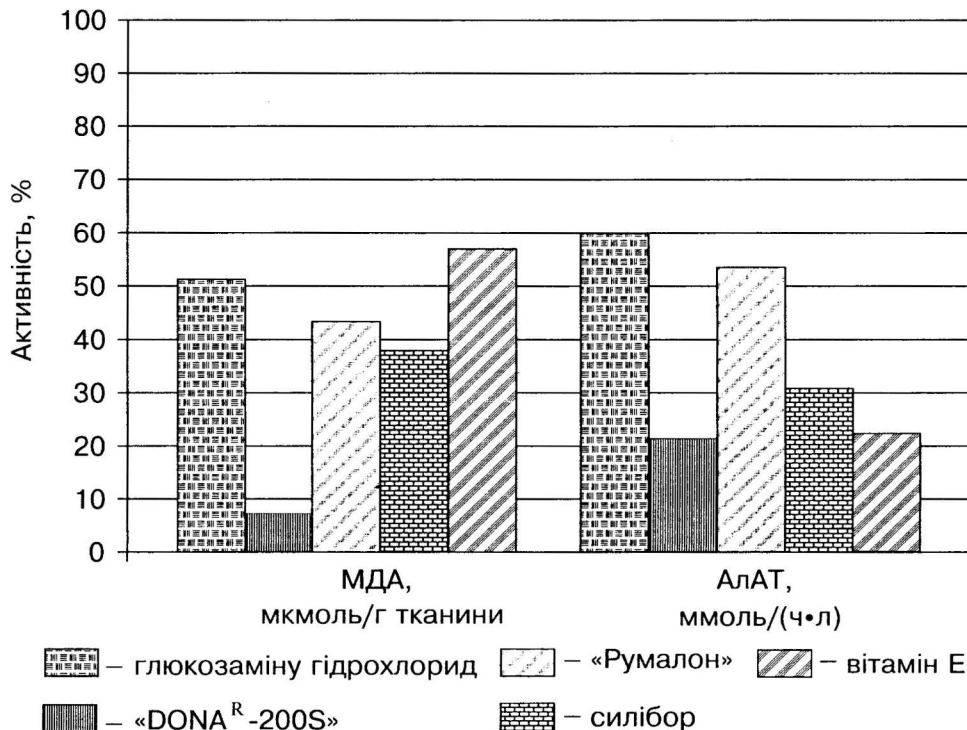


Рис. Вплив глюкозаміну гідрохлориду, «DONA<sup>R</sup>-200S» та «Румалону» на біохімічні показники в сироватці крові та гомогенаті печінки щурів з токсичним ураженням печінки, викликаним сумісним введенням тетрахлорметану та етанолу (n=8-12)

чинки зростає в 2,2 рази), пригнічується жовчоутворююча і холатосинтетична функції печінки. Так, загальна кількість жовчі за 3 год спостереження була вірогідно в 1,2 рази меншою, ніж у здорових тварин. Вміст жовчних кислот і холестерину знижується в 1,7 та 1,2 рази відповідно, що призводить до зменшення холато-холестеринового коефіцієнту в 1,4 рази. Значно порушується поглинально-видільна функція печінки: швидкість виведення бромсульфалеїну складала 30,5 хв у контролі в порівнянні з 15,7 хв у інтактних тварин.

Введення тваринам досліджуваних препаратів у лікувально-профілактичному режимі приводить до менш значних змін з боку показників функціонально-біохімічного стану печінки.

Так, введення глюкозаміну гідрохлориду і препарату «Румалон» (глікозаміногліканпептидний комплекс) практично нормалізувало жовчогінну активність, різко пригноблену при дистрофії печінки, яка розвивалася внаслідок сумісного введення етанолу і тетрахлорметану. Сумарний тригодинний

обсяг жовчі у тварин, які одержували глюкозаміну гідрохлорид і румалон, був тільки на 3% і 5% відповідно менше від інтактного. Загальна кількість жовчі за 3 год досліджу в групі тварин, лікованих DONA<sup>R</sup> (глюкозаміну сульфат) і силібором, практично не відрізнялася від відповідних показників у нелікованих тварин.

Однак про наявність жовчогінної активності досліджуваних препаратів можна судити не тільки за підсиленням швидкості секреції жовчі, але і за здатністю речовин стимулювати синтез і кон'югацію жовчних кислот (останні поліпшують літогенні властивості жовчі) [1]. З даних таблиці видно, що глюкозаміну сульфат і силібор відновлюють синтез жовчних кислот частково (59,1% і 57,4% відповідно), тоді як глюкозаміну гідрохлорид і румалон викликають значне підвищення даного синтезу.

Холелітазну активність досліджуваних препаратів характеризує також їх здатність впливати на секрецію холестерину. При введенні глюкозаміну сульфату і глюкозаміну гідрохлориду підвищу-

ється концентрація холестерину в жовчі, у той час як румалон і силібор знижують вміст холестерину на 83% і 49,6% відповідно.

Додаткову інформацію про літогенні властивості жовчі надає розрахунок холато-холестеринового коефіцієнта [7]. Проведені дослідження показали, що введення глюкозаміну гідрохлориду і румалону призводить до підвищення холато-холестеринового коефіцієнта та посилення стабілізуючих властивостей жовчі. Під дією DONA<sup>R</sup> холато-холестериновий коефіцієнт знизився в 1,2 рази, силібору — 1,1 рази.

У таблиці також представлені дані з вивчення впливу глюкозаміну гідрохлориду, глюкозаміну сульфату (DONA<sup>R</sup>) і румалону (глікозаміногліканпептидний комплекс) на поглинально-видільну функцію печінки.

Проведені дослідження показали, що введення глюкозаміну гідрохлориду цілком усуває порушення поглинально-видільної функції печінки. Під впливом румалону також значно активуються процеси глікуронізації в ендоплазматичному ретикулумі, що прак-

тично приводить до нормалізації часу виведення бромсульфалеїну, у той час як DONA<sup>R</sup> і силібор не збільшують швидкість елімінації бромсульфалеїну.

На рисунку представлені дані з вивчення впливу коректорів метаболізму сполучної тканини на активність перекисного окислення ліпідів у гепатоцитах і показники крові, що свідчать про стан гепатоцитарних мембран.

З даних видно, що досліджувані препарати чинять неоднозначний вплив на обмін речовин у печінці. Глюкозаміну гідрохлорид перешкоджає активації вільнорадикальних реакцій, що проявляється зниженням вмісту МДА в гомогенатах печінки на 51%. Уведення румалону також знижує вміст кінцевих продуктів пероксидації в гомогенатах печінки на 43,4%, що вказує на значну антиоксидантну активність препарату в порівнянні з такою у силібору, але це в 1,3 рази нижче від аналогічної активності вітаміну Е. Глюкозаміну сульфат (DONA<sup>R</sup>) не має здатності регулювати процеси пероксидації в гепатоцитах і не чинить антиоксидантного ефекту.

Представлені на рис. дані свідчать, що з трьох досліджуваних препаратів значною антицитолітичною активністю в порівнянні з такою у силібору володіють два

препарати: глюкозаміну гідрохлорид і румалон. Глюкозаміну гідрохлорид обумовлює зниження активності АЛТ у сироватці крові на 60%, румалон (глікозаміно-гліканпептидний комплекс) — на 53,7%, що майже у 2 рази вище за аналогічну активність препарату порівняння "Силібор". Уведення глюкозаміну сульфату (DONA<sup>R</sup>-200S) не викликає достовірного зниження активності АЛТ у сироватці крові.

Аналіз викладених експериментальних даних дозволяє припустити, що глюкозаміну гідрохлорид володіє вираженою гепатозахисною активністю, яка виявляється у підвищенні антицитолітичної та антиоксидантної активності, холато-холестеринового коефіцієнта та нормалізації жовчогінної і холелітазної активності, а також у збільшенні швидкості виділення бромсульфалеїну.

Аміноцукор у складі глікозаміногліканпептидного комплексу (румалон) чинить вплив, який нормалізує функціональний стан печінки: холатоутворення і жовчну секрецію, пігментний обмін, а також поглинально-видільну функцію.

Глюкозаміну сульфат (DONA<sup>R</sup>-200S), не володіючи гепатозахисною дією, призводить до погіршення холелітазної, жовчогінної та поглинально-видільної функції печінки.

## ВИСНОВКИ

1. На моделі токсичного ураження печінки, викликаного комбінованим введенням тетрахлорметану та етанолу, показано, що глюкозаміну гідрохлорид має виражені гепатозахисні властивості. Він має достовірну антицитолітичну, антиоксидантну і жовчогінну дію, усуває дисбаланс між жовчними кислотами і холестерином жовчі, а також активує процеси глюкуронізації в ендоплазматичному ретикулумі печінки.

2. Гепатозахисна дія глікозаміногліканпептидного комплексу (препарат "Румалон") виявляється підвищенням антицитолітичної та нормалізацією антиоксидантної, жовчогінної та холелітазної активності, холато-холестеринового коефіцієнта, збільшенням швидкості виділення бромсульфалеїну.

3. Глюкозаміну сульфат (препарат "DONA<sup>R</sup>-200S"), не володіючи гепатозахисним ефектом, призводить до погіршення холелітазної, жовчогінної та поглинально-видільної функції печінки.

4. Розходження у фармакологічному ефекті досліджуваних препаратів-хондропротекторів необхідно враховувати при призначенні цих препаратів хворим, які мають в анамнезі ураження печінки.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів (метод. рекомендації) / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
2. Дрогозов С.М., Яковлева Л.В., Зупанец І.А. // Актуальные проблемы гепатологии: Сб. науч. тр. — Х.: Основа, 1989. — С. 30-33.
3. Зупанец І.А. // Дис. ... докт. мед. наук. — Купавна, 1993. — 90 с.
4. Курський М.Д., Кучеренко С.М. Біомембранологія: навч. посібник. — К.: Вища школа, 1999. — 260 с.
5. Лакін Г.Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1990. — 352 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х томах. — Изд. 14-е, новое. — М.: Новая Волна, 2000. — Т. 1. — С. 501-510. — Т. 2. — С. 175-180.
7. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. — М.: Медицина, 1987. — 368 с.
8. Остеоартроз. Консервативна терапія / За ред. М.О. Коржа, Н.В. Дедух, І.А. Зупанця. — Х.: Прапор, 1999. — 336 с.
9. Скакун Н.П., Шманько В.В., Охримович Л.М. Клиническая фармакология гепатопротекторов. — Тернополь: Збруч, 1996. — 272 с.

10. Adam M., Crabsova V., Pesacova V. //Akt. Reumatol. — 1994. — P. 105-112.
11. Balazs E.A., Jeendoz R.W. //N.Y.L.: Acad. Press. — 1965. — Vol. 24. — P. 1-60.
12. Barclay T.S., Tsourounis C., McCart G.M. //Ann. Pharmacother. — 1998. — Vol. 32, №5. — P. 574-579.
13. Biffoni M., Paroli E. //Drugs Exper. Clin. — 2001. — Vol. 17, №1. — P. 35-39.
14. Gottlieb M.S., Manipulative J. //J. Manipulative. Physiol. Ther. — 1997. — Vol. 20, №6. — P. 400-414.
15. Kamel M., Hanafi M., Bassiouni M. //Clin. Exp. Rheumatol. — 1997. — Vol. 9, №1. — P. 17-21.
16. McCarty M.F. //Med. Hypotheses. — 1997. — Vol. 48, №3. — P. 245-251.
17. Okudo H. //Proc. Exp. Biol. Med. — 1976. — Vol. 152, №4. — P. 626-630.
18. Setnikar I., Pacini M.A., Revel L. //Arzneimittelforschung. — 1991. — Vol. 41, №5. — S. 542-545.
19. Talent J.M., Gracy R.W. //Clin. Ther. — 1996. — Vol. 18, №6. — P. 1184-1190.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 27. Тел. (0572) 47-61-15.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 02.09.2003 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату **“Ципром-250”** (табл. по 250 мг) виробництва фірми “Synmedic Laboratories” (Індія)

Хворому 28 років з інфікованою раною та абсцесом верхньої третини лівої гомілки для проведення антибактеріальної терапії був призначений у комплексній фармакотерапії (одночасно застосовувалися мазь “Левосин”, траумель С, диклофенак натрію) ципром-250 (перорально по 250 мг 2 рази на добу). На третій день від початку прийому препарату у хворого з’явилися нудота, свербіж, біль у суглобах, висипання на передній черевній стінці, попереку, сідницях. Препарат був відмінений. Додатково призначили тавегіл. Після вжитих заходів зазначені явища зникли без наслідків. З анамнезу відомо, що у хворого наявна пептична виразка в стадії ремісії.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Харківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату **“Спазмалгон”** (р-н д/ін. (500 мг/0,02 мг/2 мг/мл) по 5 мл в амп.) виробництва “Sofarma” ISC (Болгарія)

Хворій 70 років на герпетичний гангліоніт для зменшення вираженого больового синдрому був призначений у комплексній фармакотерапії (одночасно одержувала герпевір, діакарб, диклофенак натрію, вітаміни В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, метопролол) спазмалгон (внутрішньом’язово по 5 мл 1 раз на добу). Після першої ін’єкції препарату у хворої виникли бронхоспазм, тахікардія (ЧСС до 110 уд/хв), різке зниження АТ (80/40 мм рт.ст.), відзначалася блідість шкіри, холодний піт. Спазмалгон був відмінений. Для корекції стану пацієнтки були призначені преднізолон, дофамін-Дарниця, киснева терапія. Зазначені явища зникли без наслідків. З анамнезу відомо, що хвора страждає на ГХ II ст., ІХС, аортокоронарокардіосклероз. Спазмалгон хвора раніше не отримувала. Подібні клінічні прояви спостерігалися після прийому бензилпеніциліну натрієвої солі.

Інформація надійшла від Харківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.