



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56015 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/7008
A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ПОХІДНИХ ГЛЮКОЗАМІНУ ЯК ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) u201003363

(22) 23.03.2010

(24) 27.12.2010

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) ЗУПАНЕЦЬ ІГОР АЛЬБЕРТОВИЧ, ПОПОВ
СЕРГІЙ БОРИСОВИЧ, ГРИНЦОВА ОЛЬГА ЄВГЕ-
НІВНА, ГРИНЦОВ ЄВГЕН ФЕДОРОВИЧ

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІ-
ВЕРСИТЕТ

(57) Застосування похідних глюкозаміну як цереб-
ропротекторного засобу.

Корисна модель відноситься до фармації та медицини, а саме до засобів з церебропротекторною дією і може бути використана у комплексній терапії хворих на судинні захворювання головного мозку, зокрема для лікування та профілактики ішемії головного мозку.

Ішемія головного мозку розвивається внаслідок зниження мозкового кровопостачання і зменшення доставки кисню у клітини мозку [1]. Послаблення, а тим більше, зупинка доставки кисню мозковій тканині призводить до глибоких порушень її функціональної активності та перебігу біохімічних процесів, внаслідок чого страждає перш за все біосинтез макроергів. Дефіцит макроергів „розпочинає” патобіохімічний каскад, що призводить до накопичення внутрішньоклітинного кальцію, що, у свою чергу, веде до перенавантаження мітохондрій з розходженням окислювального фосфорилування та підсилення катаболічних процесів [2]. Дефіцит енергії супроводжується відчиненням іонних каналів через які всередину клітини надходить не тільки велика кількість кальцію, але й натрію, що призводить до набряку клітини. За таких умов прогресуючого характеру набуває активація перекисного окиснення ліпідів, зрушення обміну нейромедіаторів та електролітів, що в решті решт завершується некробіозом нейронів [3].

Саме тому сучасна фармакотерапія церебральної ішемії передбачає корекцію основних ланок каскаду патологічних гемодинамічних і метаболічних зрушень. Останнє може забезпечуватися застосуванням препаратів метаболічної дії [4,5,6].

Як метаболічні засоби широко застосовуються у сучасній клінічній практиці рибоксин (інозин), предуктал (триметазидин), мілдронат (три метил-

гідразінію пропіонат), АТФ-лонг. Дані препарати призначають у комплексній терапії ішемічної хвороби серця та головного мозку [7].

Проте зазначені засоби, як і більшість засобів синтетичного походження, мають негативну побічну дію. Так, рибоксин, як пуриновий нуклеозид, викликає підвищення вмісту сечової кислоти у крові. Прийом АТФ-лонг може супроводжуватися гіперкаліємією і гіпермагніємією. Предуктал іноді викликає диспепсичні явища (нудоту, блювоту). У деяких пацієнтів позначається індивідуальна непереносимість триметилгідразінію пропіонату (мілдронату), про що свідчать свербіж шкіри, диспепсія, тахікардія. Загальним недоліком усіх вище перерахованих засобів є односпрямованість їх дії, тоді як багатокомпонентність змін, що спостерігаються при ішемічних процесах, передбачає застосування політропних метаболічних засобів, які впливають одночасно на різні системи та органи [8,9].

Таким чином, пошук метаболітотропних препаратів, що мають високу ефективність та добре переносяться, є одним зі стратегічних напрямів сучасної фармакології [5].

Відомі похідні аміноцукру глюкозаміну - гідрохлорид та сульфат (2-дезоксид-2-аміно-D(+)-глюкози гідрохлорид та сульфат), які відносяться до природних аміноцукрів, входять до складу полісахаридів, глюкозаміногліканів, глікопротеїнів, ліпополісахаридів, до структури біологічних мембран, міжклітинної речовини, матриксу суглобового хряща та інших елементів сполучнотканинного походження живих організмів, таким чином виконуючи пластичну функцію [10]. Вони є природними метаболітами людини, практично безпечними для ор-

(19) UA (11) 56015 (13) U

ганізму, добре засвоюються, не викликаючи суттєвих побічних ефектів. За класифікацією К.К.Сидорова похідні глюкозаміну відносяться до групи практично нетоксичних речовин [11]. Вони проявляють протизапальну активність, а також мають виражену мембранопротекторну, антиоксидантну [12] та хондропротекторну [13] дію і можуть ефективно використовуватись у якості гастро- та гепатопротекторів, кардіопротекторів, нефропротекторів [10].

У сучасній клінічній практиці похідні глюкозаміну застосовуються як хондропротектори у лікуванні обмінно-дистрофічних захворювань суглобів [14,15].

З джерел інформації невідома церебропротекторна дія похідних глюкозаміну.

Завданням корисної моделі є виявлення нових засобів церебропротекторної дії, які мають широкий спектр фармакологічних активностей, є нетоксичними та не мають шкідливого побічного впливу на організм.

Поставлене завдання вирішується шляхом застосування похідних глюкозаміну в якості церебропротекторних засобів.

Авторами вперше було досліджено невідому церебропротекторну дію похідних глюкозаміну.

Дослідним шляхом було доведено церебропротекторну дію похідних глюкозаміну у її різних аспектах: наявність антиамнестичного ефекту, вплив на перебіг гострого порушення мозкового кровообігу, на показники вуглеводного обміну та стан антиоксидантної системи у тканинах мозку.

Корисна модель ілюструється прикладами.

Приклад 1.

Наявність церебропротекторної дії похідних глюкозаміну вивчали шляхом оцінки їх властивості виявляти антиамнестичну активність на моделі амнезії у дослідних щурів, викликаній введенням атропіну (40 мг/кг) [16]. Глюкозаміну гідрохлорид вводили у дозі 50 мг/кг, 100 мг/кг, 200 мг/кг. Глюкозаміну сульфат вводили у дозі 50 мг/кг.

У всіх інтактних щурів до проведення експерименту розвивали умовний рефлекс пасивного уникнення (УРПУ) та реєстрували його відтворення через 24 години після навчання [16]. Визначали латентний період (ЛП) переходу тварин зі світлого відсіку камери у темний. Дослідження показали, що введення атропіну після навчання УРПУ викликає забування навички у контрольних тварин при відтворенні через 24 години після навчання.

Було сформовано дослідні групи по 10 щурів у кожній: група інтактного контролю (без амнезії), група контрольної патології (тварини, що не отримували лікування), групи тварин, що одержували глюкозаміну гідрохлорид у дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг, 200 мг/кг та група, що отримувала глюкозаміну сульфат після відтворення модельної амнезії. Результати дослідів наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Антиамнестична активність глюкозаміну гідрохлориду, відтворення через 24 години (n=60)

Досліджувана група	Латентний період реф-
--------------------	-----------------------

	лексу при відтворенні УРПУ, сек.
Інтактний контроль (без амнезії)	195,6±12,6
Контрольна патологія	25,2±2,1 **
Глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг)	86±3,3*
Глюкозаміну гідрохлорид (100 мг/кг)	70,6±4,3*
Глюкозаміну гідрохлорид (200 мг/кг)	64,1±3,2*
Глюкозаміну сульфат (50 мг/кг)	80±2,1*

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контрольної патології

** - $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту

Застосування глюкозаміну гідрохлориду та глюкозаміну сульфату в дозі 50 мг/кг викликало значне збільшення ЛП порівняно з контрольними тваринами. Дози 100 та 200 мг/кг виявились менш ефективними.

Аналіз даних таблиці 1 свідчить, що застосування похідних глюкозаміну обумовило значне збільшення ЛП у порівнянні з групою контрольної патології, що свідчить про наявність у похідних глюкозаміну вираженої антиамнестичної активності. Дещо більш вираженою антиамнестичною активністю серед похідних глюкозаміну володіє глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг.

У групах, у яких показник ЛП був найбільшим, а саме у групах тварин, що отримували похідні глюкозаміну у дозах 50 мг/кг, було вивчено їх антиамнестичну активність на тлі довготривалого застосування. Дані дослідження на 18 добу експерименту наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Антиамнестична активність похідних глюкозаміну при відтворенні УРПУ, на 18-ту добу ішемії (n=40)

Досліджувана група	Латентний період рефлексу при відтворенні УРПУ, сек.
Інтактний контроль	210,3±14,8
Контрольна патологія	32±1,1**
Глюкозаміну гідрохлорид (50 мг/кг)	76,7±10,3*
Глюкозаміну сульфат (50 мг/кг)	72,4±8,1*

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контрольної патології

** - $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту

Застосування методики УРПУ на моделі гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) на 18-ту добу виявило, що глюкозаміну гідрохлорид та глюкозаміну сульфат в дозі 50 мг/кг більше ніж удвічі збільшують латентний період заходу тварин у темний відсік у порівнянні з групою контрольної патології.

Проведені дослідження доводять наявність у похідних глюкозаміну антиамнестичної активності. Дещо більш вираженою антиамнестичною активністю серед похідних глюкозаміну володіє глюкозаміну гідрохлорид.

Приклад 2.

Було вивчено вплив похідних глюкозаміну на перебіг гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) у щурів. ГПМК моделювали двосторонньою перев'язкою загальних сонних артерій, яку виконували під етамінал-натрієвим наркозом (40 мг/кг) з використанням хірургічного доступу шляхом виділення сонних артерій та одномоментного накладання на них шовкової лігатури [16]. Референтним препаратом був обраний сучасний метаболічний препарат мексидол, що має протиішемічну та антиоксидантну дію та широко

застосовується у сучасній медицині [8]. Глюкозаміну гідрохлорид і глюкозаміну сульфат вводили щурам внутрішньошлунково у дозах 50 мг/кг на тлі модельної патології 1 раз на добу одразу після перев'язки артерій та ще протягом 3-х діб. Мексидол вводили внутрішньошлунково у дозі 100 мг/кг за такою ж схемою.

Двостороння перев'язка загальних сонних артерій викликала важкі неврологічні зміни у тварин: паралічі, парези, птоз, з максимальним проявом на 4-ту добу. Ступінь тяжкості неврологічних змін оцінювали у балах за шкалою С.Р. McGraw [16]. В якості іншого критерію оцінки церебропротекторної дії досліджуваних засобів вибрано кількість тварин, що вижили на 4-ту добу досліджу. Дані експерименту наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив досліджуваних речовин на виживаність та розвиток неврологічного дефіциту у тварин у різні строки після ГПМК (n=80)

Досліджувана група	Середній бал за шкалою С.Р. McGraw		Кількість тварин, що вижили на 4-ту добу	
	Через 1 добу	4-та доба	%	n
Контрольна патологія	10,1 ± 1,41	17,66 ± 2,02	30	6
Глюкозаміну гідрохлорид	7,45 ± 0,88	5,62 ± 0,59*	70	14
Глюкозаміну сульфат	7,38 ± 0,76	5,8 ± 0,45*	70	14
Мексидол	7,75 ± 1,22	6,71 ± 0,47*	70	14

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю

Таким чином, проведеними дослідженнями встановлено, що введення похідних глюкозаміну збільшує виживаність тварин з ГПМК (у 2,5 рази у порівнянні з контрольною патологією) та сприяє регресу неврологічного дефіциту у гострому періоді - на протязі перших 4-х діб.

Похідні глюкозаміну виявили церебропротекторну дію на рівні мексидолу, але перевершили його за здатністю знижувати ступінь неврологічної симптоматики.

Приклад 3.

У ході досліджень був вивчений вплив похідних глюкозаміну на показники вуглеводно-енергетичного обміну у тканинах мозку щурів на 4-ту добу після білатеральної перев'язки загальних

сонних артерій (продовження експерименту, наведеного у прикладі 2).

Дослідження проводили у 5-ти групах - група інтактних тварин, та групи тварин, що вижили (табл. 3): контрольна група з ГПМК, групи тварин з ГПМК, що отримували відповідно глюкозаміну гідрохлорид, глюкозаміну сульфат та мексидол.

Однією з перших реакцій на зниження мозкового кровотоку внаслідок перев'язки загальних сонних артерій є енергетичний дефіцит, порушення вуглеводного обміну та, як наслідок, розвиток лактат-ацидозу. Це проявляється у зниженні вмісту аденозинтрифосфату (АТФ) та аденозиндифосфату (АДФ) у головному мозку на тлі збільшення концентрації аденозинмонофосфату (АМФ). Вплив досліджуваних засобів на зазначені показники на 4-ту добу досліджу наведені у таблиці 4.

Таблиця 4

Вплив досліджуваних речовин на показники енергетичного обміну у головному мозку на 4-ту добу після ГПМК

Досліджувана група	Показники енергетичного обміну (мкмоль/г)		
	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактний контроль	2,86 ± 0,06	0,46 ± 0,01	0,132 ± 0,004
Контрольна патологія	0,89 ± 0,05***	0,26 ± 0,02***	0,215 ± 0,008***
Глюкозаміну гідрохлорид	2,59 ± 0,06**	0,36 ± 0,02**	0,137 ± 0,007*
Глюкозаміну сульфат	2,47 ± 0,04**	0,32 ± 0,01**	0,139 ± 0,009**
Мексидол	2,12 ± 0,08*	0,28 ± 0,02	0,156 ± 0,007*

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю

** - $p < 0,05$ по відношенню до мексидолу

*** - $p < 0,05$ по відношенню до групи ін такту

Дослідження проводились на тканинах мозку дослідних тварин, виведених з експерименту на 4-ту добу досліді. Як свідчать отримані дані, двобічна перев'язка загальних сонних артерій супроводжувалась вираженим порушенням енергетичного обміну у клітинах мозку.

У групі контрольної патології на 4 добу експерименту рівень АТФ знизився у 3,2 рази ($0,89 \pm 0,05$ мкмоль/г при $2,86 \pm 0,06$ мкмоль/г у інтакту), а АДФ майже у 1,8 рази ($0,26 \pm 0,02$ мкмоль/г при $0,46 \pm 0,01$ мкмоль/г у інтактних тварин). Зміни показників достовірні ($p < 0,05$). У той же час встановлено збільшення концентрації АМФ до $0,215 \pm 0,008$ мкмоль/г, у порівнянні з $0,132 \pm 0,004$ мкмоль/г у групі інтактних щурів ($p < 0,05$). Зсуви у вмісті аденилових нуклеотидів свідчать про формування значного енергодефіцитного стану.

На тлі застосування референтного препарату мексидол також відбувались зміни рівня нуклеотидів. Концентрація АТФ склала $2,12 \pm 0,08$ мкмоль/г, що було достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж у інтактних тварин, але в той же час, статистично значуще ($p < 0,05$) перевищувало показник контрольної групи. Рівень АДФ достовірно знизився (до $0,28 \pm 0,02$

мкмоль/г) порівняно до інтакту та статистично значуще не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,05$). Концентрація АМФ ($0,156 \pm 0,007$ мкмоль/г) була вище, ніж у інтактних тварин, проте достовірно менше ($p < 0,05$), ніж у контролі.

У групі тварин, що отримували глюкозаміну гідрохлорид, зниження вмісту АТФ було найменше вираженим - $2,59 \pm 0,06$ мкмоль/г, причому показник був достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у контролі та групі щурів, що отримували мексидол. Рівень АДФ склав $0,36 \pm 0,02$ мкмоль/г (достовірно більше порівняно до мексидолу та контролю), а концентрація АМФ - $0,137 \pm 0,007$ мкмоль/г, що достовірно менше ($p < 0,05$), ніж у контролі.

На тлі застосування глюкозаміну сульфату динаміка показників енергетичного обміну мала однакову тенденцію з групою глюкозаміну гідрохлориду. Вміст АТФ на 4 добу дослідження склав $2,47 \pm 0,04$ мкмоль/г, що достовірно більше ($p < 0,05$), ніж у контролі та у групі референтного препарату. Рівень АДФ склав $0,32 \pm 0,01$ мкмоль/г, що достовірно менше ($p < 0,05$), порівняно до контролю та мексидолу. Концентрація АМФ досягла $0,139 \pm 0,009$ мкмоль/г, що достовірно нижче, ніж у контролі.

Аналогічним чином на тканинах мозку експериментальних тварин вивчали зміни стану вуглеводного обміну за показниками: піруват, лактат, малат. Результати наведені у таблиці 5.

Таблиця 5

Вплив досліджуваних речовин на показники вуглеводного обміну у головному мозку на 4 добу після ГПМК

Досліджувана група	Показники вуглеводного обміну (мкмоль/г)		
	Піруват	Лактат	Малат
Інтактний контроль	$0,48 \pm 0,008$	$2,61 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,007$
Контрольна патологія	$0,22 \pm 0,01^{***}$	$8,46 \pm 0,29^{***}$	$0,105 \pm 0,002^{***}$
Глюкозаміну гідрохлорид	$0,4 \pm 0,009^{**}$	$5,05 \pm 0,15^{**}$	$0,17 \pm 0,002^{**}$
Глюкозаміну сульфат	$0,38 \pm 0,007^{**}$	$5,1 \pm 0,13^{**}$	$0,18 \pm 0,001^{**}$
Мексидол	$0,26 \pm 0,007^*$	$6,28 \pm 0,15^*$	$0,118 \pm 0,002^*$

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю

** - $p < 0,05$ по відношенню до мексидолу

*** - $p < 0,05$ по відношенню до групи ін такту

Порушення енергетичного метаболізму при ГПМК призводить до компенсаторної активації анаеробного гліколізу. На четверту добу після ГПМК у групі контрольної патології відмічалось збільшення концентрації лактату в 3,2 рази, у порівнянні з інтактними тваринами ($8,46 \pm 0,29$ мкмоль/г та $2,61 \pm 0,08$ мкмоль/г відповідно) при зниженні вмісту пірувату у 2,2 рази ($0,22 \pm 0,01$ мкмоль/г при $0,48 \pm 0,008$ мкмоль/г у інтакту) та малату у 2,6 рази ($0,10 \pm 0,002$ мкмоль/г при $0,26 \pm 0,007$ мкмоль/г у інтакту). Зсуви усіх показників достовірні ($p < 0,05$). Виявлені зміни свідчили про активацію анаеробного шляху утворення енергії у клітинах мозку.

У групі тварин, що отримували мексидол, рівень лактату підвищився у 2,4 рази (до $6,28 \pm 0,15$

мкмоль/г) у порівнянні з інтактом ($p < 0,05$), однак він був достовірно менше ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. Ступінь зниження рівней пірувату (до $0,26 \pm 0,007$ мкмоль/г) та малату (до $0,12 \pm 0,002$ мкмоль/г) статистично значно ($p < 0,05$) була менше, ніж у контролі.

На тлі застосування глюкозаміну гідрохлориду, вміст лактату збільшився у 1,9 рази (до $5,05 \pm 0,15$ мкмоль/г, але був достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж у контролі та у тварин, що отримували мексидол. Концентрація пірувату склала $0,4 \pm 0,009$ мкмоль/г, а малату - $0,17 \pm 0,002$ мкмоль/г. Показники були достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у контролі та групі тварин, що отримували мексидол.

У групі щурів, що отримували глюкозаміну сульфат динаміка показників вуглеводного обміну мала однакову тенденцію з такою у групі глюкозаміну гідрохлориду. Рівень лактату склав $5,1 \pm 0,13$ мкмоль/г, що достовірно нижче, ніж у контролі та у групі референтного препарату. Рівні пірувату та малату склали $0,38 \pm 0,007$ мкмоль/г та $0,18 \pm$

0,001 мкмоль/г відповідно, що достовірно ($p < 0,05$) вище, ніж у контролі та групі тварин, що отримували мексидол.

Наведені дані свідчать про те, що похідні глюкозаміну мають властивість оптимізувати процеси енергоутворіння у головному мозку, чим забезпечується церебропротекторний ефект.

Приклад 4.

Було досліджено вплив похідних глюкозаміну на показники окисної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантної системи у тканинах мозку лабораторних тварин (продовження експерименту, наведеного у прикладі 2). Дослідження проводили у 5-ти групах -

група інтактних тварин, та групи тварин, що вижили: контрольна група з ГПМК, групи тварин з ГПМК, що отримували відповідно глюкозаміну гідрохлорид, глюкозаміну сульфат та мексидол.

Перекисне окиснення ліпідів є одним з механізмів вільнорадикального ушкодження тканин мозку, про активність якого свідчить рівень його проміжних та кінцевих продуктів - дієнових кон'югатів (ДК), триєнкетонів (ТК) та ТБК-реактивних [7]. За даними літератури в умовах ГПМК, внаслідок активації процесів ВРО, відбувається підвищення маркерів ПОЛ - ТБК-реактивних, ДК та ТК, що підтвердилось результатами й власних досліджень, (таблиця 7).

Таблиця 7

Вплив досліджуваних речовин на активність процесів ПОЛ у головному мозку тварин на 4-ту добу

Досліджувана група	Маркери ПОЛ (мкмоль/г)		
	ТБК	ДК	ТК
	реактанти		
Інтактний контроль	0,53 ± 0,02	1,22 ± 0,09	0,47 ± 0,01
Контрольна патологія	1,23 ± 0,04***	2,56 ± 0,18***	1,26 ± 0,09***
Глюкозаміну гідрохлорид	0,72 ± 0,05**	1,73 ± 0,11*	0,57 ± 0,03**
Глюкозаміну сульфат	0,70 ± 0,08*	1,68 ± 0,12*	0,52 ± 0,04**
Мексидол	0,86 ± 0,03*	1,95 ± 0,13*	0,74 ± 0,06*

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю

** - $p < 0,05$ по відношенню до мексидолу

*** - $p < 0,05$ по відношенню до групи ін такту

У контрольній групі на 4 добу після перев'язки сонних артерій концентрація ТБК-реактивних підвищилась майже у 2,5 рази - до 1,23 ± 0,04 мкмоль/г (при 0,53 ± 0,02 мкмоль/г у інтактних тварин), ДК у 2 рази - 2,56 ± 0,18 мкмоль/г (1,22 ± 0,09 мкмоль/г у інтакту), ТК у 2,5 рази - 1,26 ± 0,09 мкмоль/г (0,47 ± 0,01 мкмоль/г у інтакту). Усі зсуви показників вірогідні ($p < 0,05$).

У групі тварин, що отримували мексидол на четверту добу рівень ТБК-реактивних склав 0,86 ± 0,03 мкмоль/г, ДК 1,95 ± 0,13 мкмоль/г та ТК 0,74 ± 0,06 мкмоль/г, що було достовірно вище ($p < 0,05$), ніж у групі інтактних тварин, однак вираженість змін показників була достовірно ($p < 0,05$) менше, аніж у контролі.

Введення похідних глюкозаміну також гальмувало розвиток ВРО.

У групі тварин, що отримували глюкозаміну гідрохлорид на 4-ту добу після ГПМК концентрація ТБК-реактивних склала 0,72 ± 0,05 мкмоль/г, ТК

0,57 ± 0,03, що було достовірно нижче ($p < 0,05$), у порівнянні як з контрольною групою, так і з групою тварин, що отримували мексидол. Концентрація ДК склала 1,73 ± 0,11 мкмоль/г, що достовірно нижче порівняно до контрольної групи.

У групі глюкозаміну сульфату на 4 добу дослідження рівень ТБК-реактивних склав 0,70 ± 0,08 мкмоль/г, ТК 0,52 ± 0,04 мкмоль/г, що було достовірно нижче ($p < 0,05$) порівняно до контролю та референтного препарату. Рівень ДК склав 1,68 ± 0,12 мкмоль/г, що достовірно ($p < 0,05$) нижче, ніж у групі контрольної патології.

Таким чином, встановлена наявність у похідних глюкозаміну властивості в умовах ГПМК гальмувати розвиток ПОЛ, що виражається у зниженні концентрації маркерів ПОЛ на 4 добу спостереження.

Вільно-радикальне окиснення - процес, що охоплює не тільки ліпідну фракцію тканин мозку, але й торкається також протеїнів мозкової тканини, про що свідчили зміни концентрації маркерів окиснювальної модифікації білків альдегідфенілгідрозону (АФГ) та кетонфенілгідрозону (КФГ) у тканинах мозку дослідних тварин (табл. 8).

Таблиця 8

Вплив досліджуваних речовин на концентрацію маркерів ОМБ в умовах ГПМК на 4-ту добу

Досліджувана група	Маркери ОМБ (у.о./г/білку)	
	АФГ	КФГ
Інтактний контроль	0,86 ± 0,11	0,56 ± 0,05
Контрольна патологія	2,41 ± 0,17***	1,89 ± 0,16***
Глюкозаміну гідрохлорид	1,2 ± 0,14**	0,68 ± 0,11*

Продовження таблиці 8

Глюкозаміну сульфат	1,21 ± 0,2**	0,68 ± 0,16*
Мексидол	1,72 ± 0,12*	0,73 ± 0,09*

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю

** - $p < 0,05$ по відношенню до мексидолу

*** - $p < 0,05$ по відношенню до групи ін такту

В умовах модельованої патології та активізації ВРО на четверту добу експерименту відбувалось достовірне ($p < 0,05$) підвищення концентрації АФГ до $2,41 \pm 0,17$ у.о./г білку у порівнянні з $0,86 \pm 0,11$ у.о./г білку у інтактних тварин та КФГ до $1,89 \pm 0,16$ у.о./г білку ($0,56 \pm 0,05$ у.о./г білку у інтакту).

На 4 добу спостереження у групі тварин, що отримували референтний препарат мексидол, рівень АФГ склав $1,72 \pm 0,12$ у.о./г білку, а КФГ $0,73 \pm 0,09$ у.о./г білку. Хоча показники були достовірні ($p < 0,05$) вище, ніж у інтактних тварин, але в той же час, вони достовірні ($p < 0,05$) менше, ніж у групі контрольної патології.

На тлі застосування глюкозаміну гідрохлориду також відмічалось збільшення концентрації маркерів окиснювальної модифікації білків - АФГ до $1,2 \pm 0,14$ у.о./г білку та КФГ до $0,68 \pm 0,11$ у.о./г білку, однак вираженість цих зсувів була дос-

товірно менше ($p < 0,05$), ніж у групі контрольної патології.

У групі глюкозаміну сульфату також динаміка маркерів окиснювальної модифікації білків мала схожу тенденцію з групою глюкозаміну гідрохлориду - рівень АФГ склав $1,21 \pm 0,2$ та КФГ до $0,68 \pm 0,16$, проте вираженість цих зсувів була достовірно менше ($p < 0,05$), ніж у групі контрольної патології.

Таким чином, виявлено гальмівну дію похідних глюкозаміну на окисну модифікацію білків, що проявлялась достовірно нижчим рівнем її маркерів на 4 добу експерименту.

Активізація антиоксидантної системи головного мозку є одним з захисних механізмів за умов ішемії. Але у випадку ГПМК, викликаній двобічною оклюзією загальних сонних артерій, можливості власної антиоксидантної системи обмежені, що відобразилось у різкому зниженні рівня антиоксидантних ферментів каталази (КТ) та супероксиддисмутази (СОД) у тканинах мозку дослідних тварин (табл.9).

Таблиця 9

Активність антиоксидантної системи у тканинах головного мозку експериментальних тварин на 4-ту добу після білатеральної перевозки загальних сонних артерій

Досліджувана група	Антиоксидантні ферменти	
	Каталаза (нмоль/л)	СОД(у.о./мг білку/хв.)
Інтактний контроль	7,7 ± 0,23	208,44 ± 9,99
Контрольна патологія	2,59 ± 0,22***	75,51 ± 3,85***
Глюкозаміну гідрохлорид	4,62 ± 0,2**	145,78 ± 13,24**
Глюкозаміну сульфат	4,58 ± 0,5*	144,5 ± 10,4**
Мексидол	3,64 ± 0,13*	110,48 ± 2,52*

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю

** - $p < 0,05$ по відношенню до мексидолу

*** - $p < 0,05$ по відношенню до групи інтакту

Дані таблиці свідчать, що у групі контрольної патології на 4-ту добу експерименту концентрація КТ склала $2,59 \pm 0,22$ нмоль/л, що було у 3 рази менше у порівнянні з інтактом ($7,7 \pm 0,23$ нмоль/л), а СОД у 1,5 рази менше: $75,51 \pm 3,85$ проти $208,44 \pm 9,99$.

У групі тварин, що отримували мексидол відмічалось зниження концентрації як КТ (до $3,64 \pm 0,13$ нмоль/л), так і СОД (до $110,48 \pm 2,52$). Однак, зсуви показників були менш виражені та достовірно ($p < 0,05$) відрізнялись від контролю.

На тлі введення глюкозаміну гідрохлориду рівень антиоксидантних ферментів знижувався (КТ до $4,62 \pm 0,2$ нмоль/л та СОД до $145,78 \pm 13,24$) достовірно ($p < 0,05$) менш виражено, як у порівнянні з

контролем, так і у порівнянні з тваринами, що отримували мексидол.

У групі тварин, що отримували глюкозаміну сульфат, рівень КТ склав $4,58 \pm 0,5$ нмоль/л, що було достовірно ($p < 0,05$) більше, ніж у групі контрольної патології. Рівень СОД досягав $144,5 \pm 10,4$ у.о./мг білку/хв, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало рівень СОД як у групі контролю, так і у групі референтного препарату.

Таким чином, встановлено властивість похідних глюкозаміну підвищувати активність антиоксидантного захисту організму, реалізуючи свою дію через каталазу та супероксиддисмутази.

Наведені у прикладах дані свідчать про те, що похідні глюкозаміну в умовах ГПМК чинять гальмівний вплив на процеси ВРО у тканинах головного мозку. Про це свідчить зниження концентрації кінцевих продуктів ПОЛ та маркерів окислювальної модифікації білків. Похідні глюкозаміну також мають властивість активізувати антиоксидантні ферменти - каталазу та супероксиддисмутази - у го-

ловному мозку в умовах ішемії. Нормалізуючий вплив на ВРО може знаходитися в основі церебропротекторного ефекту похідних глюкозаміну.

Особливості механізму церебропротекторної дії похідних глюкозаміну, на думку авторів можуть бути також пояснені тим, що глюкозамін (у ацетильованій та сульфатованій формах) входячи до складу глюкозаміногліканів, які вкривають поверхню базальної мембрани нейроцитів, не тільки виконує захисну (мембранопротекторну) функцію, а й сприяє утворенню негативного заряду на базальній мембрані, що перешкоджає масованому проникненню крізь неї кальцію та натрію, тобто гальмує розвиток важких біохімічних зрушень в умовах ГПМК.

Таким чином, корисна модель розширює арсенал церебропротекторних засобів за рахунок застосування похідних глюкозаміну (гідрохлориду та сульфату) в якості засобів з церебропротекторною дією. Такі засоби мають ефективну терапевтичну дію, добре засвоюються, є нетоксичними, не викликають побічних ефектів, додатково мають широкий спектр фармакологічних активностей, здійснюючи багатоспрямований позитивний вплив на організм.

Джерела інформації

1. Pharmacology of cerebral ischaemia/ Kreglstein J., Oberpichler-Scchwenk H. - Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlags Gesellschaft. - 2002. -P. 15-26.

2. Ишемия головного мозга / Гусев Е.И., Скворцова В.И. - М.: Медицина, 2001.-С.42-58.

3. Muir K.W., Tyrrell P., Sattar N.et al. Inflammation and ischaemic stroke// Curr. Opin. Neurol- 2007. - №20. - P.334-342.

4. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шауилова М.М. и др. Нейропротективная терапия в остром периоде инсульта: шаг вперед // Международный неврологический журнал. - 2007. - №4(14). - С.53-58.

5. De la Ossa N.P., Davalos A. Neuroprotection in cerebral infarction: the opportunity of new studies // Cerebrovasc. Dis. - 2007. - №24. - P. 153-156.

6. Shah I.M., Macrae M., Di Napoli M. Neuroinflammation and neuroprotective strategies in

acute ischaemic stroke - from bench to bedside // Curr. Moī. Med. - 2009. - №9. - P.336-354.

7. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга /Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутовой Д.А. -М. Медицина. - 2000. - С.87-96.

8. Компендиум 2008 - лекарственные препараты / Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. В двух томах. - К.: МОРИОН, 2008. - Т. 2. -С. 144.

9. Поварова О.В., Каленикова Е.И., Городецкая Е.И.и др.Антиоксиданты и нейропротекторы при ишемическом инсульте // Экспер. и клиническая фармакология. - 2003. - Том 66, №3. - С.69-73.

10. Туляков В.О., Зупанець К.О., Шебеко С.К. Фармакологічні властивості глюкозаміну: мембраностабілізуючі, протизапальні, антиоксидантні і імуноотропні // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2009. - №2. -С 3-6.

11. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. - 1973-Вып. 13.- С.47-51.

12.Meininger C.J., Kelly K.A., Li H et al. Glucosamine inhibit inducible nitric oxide synthesis // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2000. - №279. - P.234-239.

13. Lakhan S.E., Kirchgessner A., Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches // J. Transl. Med. - 2009. - №17. - P.7-97.

14. Vangsness C.T. Jr., Spiker W., Erickson J. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis // Arthroscopy. - 2009. - №25 (1). - P. 86-94.

15. 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 // Arthritis Rheum. - 2007. - №56. - P.555 -567.

16. Буреш Я., Бурешова О., Дж.Н. Хьюстон. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - Высшая школа, Москва. - 1991 - С.135-240.