

УДК: 547.459.5:615.276:615.211:616-001.18:613.81

С. В. БОНДАРЄВ, С. Ю. ШТРИГОЛЬ, Н. В. БЕЗДІТКО

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА НАРКОТИЧНИЙ СОН, СПРИЧИНЕНИЙ АЛКОГОЛЕМ, ТА ЙОГО ЗАХИСНИЙ ЕФЕКТ ПРИ ГОСТРОМУ ЗАГАЛЬНОМУ ОХОЛОДЖЕННІ НА ТЛІ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Проведено визначення впливу препарату глюкозаміну гідрохлориду на алкогольний наркотичний сон та його захисний ефект при гострому загальному охолодженні на тлі алкогольної інтоксикації в експерименті на мишах. Встановлено, що на моделі алкогольного наркотичного сну у мишей глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг при різних шляхах уведення (внутрішньошлунково та внутрішньоочеревинно) чинить значний антиалкогольний ефект, що виражається у зменшенні кількості тварин, які чутливі до наркотичної дії етанолу, та скороченні наркотичного сну. За антиалкогольною дією глюкозамін гідрохлорид перевершує пірацетам у дозі 200 мг/кг. Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг значно збільшує час життя тварин із гострою холодовою травмою як на тлі алкогольної інтоксикації, так і без неї, на відміну від відомого фригопротекторного засобу ацетилсаліцилової кислоти, яка виявляється неефективною при поєднанні гострої холодової травми з алкогольною інтоксикацією.

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид, наркотичний сон, гостре загальне охолодження.

ВСТУП

Зловживання алкоголем є актуальною медичною та соціальною проблемою в Україні. Алкогольна інтоксикація призводить до тяжких наслідків за рахунок глибокого пригнічення центральної нервової системи, порушення вісцеральних систем та іноді навіть до смерті. За даними медичної статистики, Україна щорічно втрачає понад 40 000 громадян, загибель яких обумовлена вживанням алкоголю. Це близько 8 тисяч отруень, 8 тисяч – кардіопатій, а також інші захворювання та нещасні випадки, які пов'язані з вживанням алкоголю [16]. Доволі часто алкогольна інтоксикація ускладнює перебіг інших патологічних станів, у т. ч. гострої холодової травми. За впливу низьких температур довілля спостерігається близько 75 % відсотків смертей від глибокого охолодження на тлі алкогольної інтоксикації. Приблизно половина таких смертей припадає на зимовий час, половина – на весняні та осінні місяці [1, 4, 7, 8]. Причому значна кількість людей гине від глибокого охолодження не при сильному морозі, а при відносно помірній температурі повітря (від +12 до

-12 ° С), і лише 36 % випадків смерті пов'язане із впливом сильних морозів [10, 14, 17-20]. Отже, пошук нових ефективних алкопротекторних засобів слід вважати важливою задачею в Україні.

У патогенезі алкогольної інтоксикації суттєву роль відіграє гіпоксія головного мозку внаслідок прямого токсичного впливу етанолу та ацетальдегіду. У цьому аспекті проводяться пошук та випробування препаратів для лікування та профілактики гіпоксичних уражень головного мозку [5]. Привертає увагу препарат глюкозаміну гідрохлорид, який чинить церебропротекторну дію при церебральній ішемії [12]. Алкопротекторні властивості є проявом церебропротекторної дії, оскільки головний мозок виявляє високу чутливість до токсичної дії етанолу. Глюкозаміну гідрохлорид має низку фармакологічних властивостей, спрямованих на патогенетичні механізми токсичної дії алкоголю, а саме активує ферментні системи, стабілізує клітинні мембрани, покращує кровопостачання головного мозку [6, 9]. Отже, з'ясування впливу глюкозаміну гідрохлориду на перебіг гострої алкогольної інтоксикації та її поєднання із загальним охолодженням являє безсумнівний науковий та практичний інтерес.

© Бондарєв С. В., Штриголь С. Ю., Бездітко Н. В., 2013

Мета дослідження – визначення впливу препарату глюкозаміну гідрохлориду на алкогольний наркотичний сон та його захисний ефект при гострому загальному охолодженні на тлі алкогольної інтоксикації в експерименті на мишах.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження виконано в зимово-весняний період на білих рандомбредних мишах – самцях та самках масою 28-32 г, яких утримували в стандартних умовах віварію відповідно до правил GLP. Під час виконання роботи дотримувались вимоги Директиви Ради ЄС із питань захисту тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Етиловий спирт (12,5 % розчин) вводили у дозі 5,5 г/кг внутрішньочеревинно (в/о) [13]. Визначали тривалість наркозу від настання до закінчення бічного положення. В якості показника антиалкогольної дії обрано зменшення кількості тварин, які впали до наркозу, та тривалість наркотичного сну. Препаратом порівняння служив відомий ноотропний засіб пірацетам, який є антагоністом етанолу.

Глюкозаміну гідрохлорид, пірацетам та 0,9 % розчин NaCl (контроль) вводили за 30 хвилин до наркотичного сну. Лабораторних тварин поділили на 4 групи відповідно до препарату, який вони одержували, його дози та шлях уведення: 1-ша група – контрольна патологія (n=6), яким вводили етанол; 2-га група – тварини, яким вводили пірацетам (Дарниця) у дозі 200 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) + етанол (n=8); 3-тя група – глюкозаміну гідрохлорид (в/о) у дозі 50 мг/кг + етанол (n=9); 4-та група – глюкозаміну гідрохлорид в/ш у дозі 50 мг/кг + етанол (n=8).

Моделювання холодової травми проводили за умов гострої алкогольної інтоксикації експериментальних тварин. За 1 год до впливу низьких температур мишам в/ш вводили 20 % етиловий спирт у дозі 3 г/кг в об'ємі 0,17-0,20 мл. Глюкозаміну гідрохлорид та препарат порівняння ацетилсаліцилову кислоту (АСК), яка володіє фригипротекторними властивостями [2, 3], вводили одноразово в/ш у профілактичному режимі. Для моделювання холодової травми мишей вміщували в індивідуальні пластикові пенали розміром 8815 см, які не обмежують доступ до повітря. Тварин у пеналах вміщували до морозильної камери «Nord Inter-300» при -18 °С та визначали час виживання [15].

Лабораторних тварин поділили на групи відповідно до препарату, який вони одержували, та його дози: 1-ша група – інтактний контроль (n=7); 2-га група – контрольна патологія: алко-

гольна інтоксикація + холодова травма (n=11); 3-тя група – глюкозаміну гідрохлорид в/ш у дозі 25 мг/кг + холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7); 4-та група – глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг в/ш + холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=12); 5-та група – глюкозаміну гідрохлорид у дозі 25 мг/кг в/ш + холодова травма; 6-та група – глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг в/ш + холодова травма; 7-ма група – АСК у дозі 25 мг/кг в/ш + холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7); 8-ма група – АСК у дозі 250 мг/кг в/ш [2, 3, 11] + холодова травма з алкогольною інтоксикацією (n=7); 9-та група – АСК у дозі 25 мг/кг в/ш + холодова травма; 10 – та група – АСК у дозі 250 мг/кг + холодова травма. Критерієм чутливості до холоду обрано час життя мишей. Антиалкогольну активність розраховували як % зменшення середньої тривалості бічного положення в експериментальній групі відносно цього показника у групі контрольної патології.

Для статистичної обробки результатів використовували критерій Ст'юдента при нормальному розподілі або непараметричний критерій W Вайта за його відсутності. Дані, облік яких проводився в альтернативній формі, обробляли за кутовим перетворенням Фішера. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі було досліджено вплив глюкозаміну гідрохлориду та пірацетаму на стан наркотичного сну, який був спричинений алкоголем, результати наведено у табл. 1.

Із результатів, що наведені у табл. 1, видно, що всі тварини групи контрольної патології після введення токсичної дози етилового спирту займали бічне положення, рухова активність відновлювалася в середньому через 354,7 хвилин.

Бічне положення займали 100 % мишей, яким за 30 хвилин до етанолу вводили в/ш пірацетам у дозі 200 мг/кг. У даній групі спостерігали достовірне зменшення тривалості наркотичного сну в середньому в 1,4 разу в порівнянні з тваринами групи контрольної патології, тобто пірацетам має антиалкогольну активність 27,5 %.

Експериментальній групі тварин, яким за 30 хвилин до етанолу вводили глюкозаміну гідрохлорид в/ш у дозі 50 мг/кг, 66,7 % мишей займали бічне положення, у 33,3 % тварин наркоз не настав. У цій групі спостерігали достовірне зменшення тривалості наркотичного сну в середньому у 2,3 разу в порівнянні з тваринами групи

Таблиця 1

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ ТА ПІРАЦЕТАМУ НА СТАН НАРКОТИЧНОГО СНУ, ЩО СПРИЧИНЕНО АЛКОГОЛЕМ

Показники	Контрольна патологія (алкоголь, 5,5 г/мл)	Пірацетам, 200 мг/кг, в/ш + алкоголь	Глюкозамін гідрохлорид, 50 мг/кг в/ш + алкоголь	Глюкозамін гідрохлорид, 50 мг/кг в/о + алкоголь
Кількість тварин	6	8	9	8
Відсоток тварин, що прийняли бічне положення	6/6 100 %	8/8 100 %	6/9 66,7 %*	7/8 87,5 %
Тривалість бічного положення у тварин, що впали до наркозу, хв	354,7±44,2	257,0±20,3	160,3±20,75 *#	129,3±20,7 *#
Тривалість бічного положення у групі в цілому, хв	354,7±44,2	257,0±20,3	124,7±28,4 *#	113,1±24,2 *#
Зміни тривалості бокового сну в групі в цілому у % відносно групи контрольної патології	—	27,4	64,8	68,1

Примітка: * відмінність є достовірною відносно контрольної патології, $p \leq 0,05$; # відмінність є достовірною відносно пірацетама, $p \leq 0,05$.

Таблиця 2

ВПЛИВ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ НА ЧАС ЖИТТЯ МИШЕЙ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ НА ТЛІ ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ + АЛКОГОЛЬНА ІНТОКСИКАЦІЯ

Група, кількість тварин, n	Час життя, хв	% змін до відповідного контролю
1.Інтактний контроль, n=7	45,3±4,4	-
2.Контрольна патологія (алкогольна інтоксикація + холодова травма), n=11	53,8±5,4	-
3.Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг + холодова травма з алкогольною інтоксикацією, n=7	54,9±3,8	+2
4.Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг + холодова травма з алкогольною інтоксикацією, n=12	75,4±6,1 *#	+28,6
5.Глюкозаміну гідрохлорид, 25 мг/кг + холодова травма, n=16	61,6±4,6*	+26,4
6.Глюкозаміну гідрохлорид, 50 мг/кг + холодова травма, n=12	63,0±3,6*	+28,1
7.АСК, 25 мг/кг + холодова травма з алкогольною інтоксикацією, n=7	51,9±3,6	-3,5
8.АСК, 250 мг/кг + холодова травма з алкогольною інтоксикацією, n=7	52,1±2,9	-3,2
9. АСК, 25 мг/кг + холодова травма, n=8	71,6±4,9*#	+36,7
10. АСК, 250 мг/кг + холодова травма, n=7	46,6±9,4	+2,8

Примітка: * відмінність є достовірною відносно інтактного контролю, $p < 0,01$; # відмінність є достовірною відносно контрольної патології, $p < 0,01$.

контрольної патології, що свідчить про виражену антиалкогольну активність 64,8 %.

Бічне положення займали 87,5 % тварин, яким за 30 хвилин до етанолу вводили глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг в/о, у 12,5 % мишей наркоз не настав. Спостерігали достовірне зменшення тривалості наркотичного сну в середньому в 3,1 разу в порівнянні з тваринами групи контрольної патології, що свідчить про виражену антиалкогольну активність 68,1 %.

Отже, результати свідчать, що шлях уведення глюкозаміну гідрохлориду не чинить суттєвого впливу на антиалкогольну активність препарату. За в/ш введення алкопротекторний ефект глюкозаміну гідрохлориду майже не поступається такому при в/о шляху введенні.

На другому етапі дослідження за тестом гострого загального охолодження при алкогольній інтоксикації у тварин спостерігалися відмінності часу життя, які наведено в табл. 2.

Аналіз даних табл. 2 свідчить про те, що під дією глюкозаміну гідрохлориду в дозі 50 мг/кг час життя мишей із гострою холодовою травмою та тлі алкогольної інтоксикації статистично значуще збільшувався порівняно з контролем у середньому на +28,6 %. Доза 25 мг/кг виявилася неефективною (+2 %).

АСК у дозі 25 мг/кг (на відміну від дози 250 мг/кг), яка чинить фригопротекторний ефект у тварин з ізольованою холодовою травмою, час життя зростає на 36,7%, на тлі алкогольної інтоксикації була неефективною (-3,2 та -3,5%).

Данні табл. 2 свідчать також про те, що під впливом глюкозаміну гідрохлориду у дозах 25 та 50 мг/кг без алкогольної інтоксикації зростала тривалість життя тварин на 26,4 та 28,1 %, що обумовлено виразною фригопротекторною дією.

Збільшення часу життя під дією глюкозаміну гідрохлориду можна пояснити церебропротекторними властивостями [12], які пов'язані з впливом на нейромедіаторні та метаболічні процеси в головному мозку, покращанням його кровопостачання, та вперше виявленою алкопротекторною дією, а також можливим позитивним впливом на системний кровообіг, мікроциркуляцію та енергетичний метаболізм [6].

Таким чином, глюкозамін г/х поєднує антиалкогольну та фригопротекторну властивості, що обґрунтує доцільне його використання при гострій алкогольній інтоксикації, в т. ч. у поєднанні з холодовою травмою.

ВИСНОВКИ

1. На моделі алкогольного наркотичного сну у мишей глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг при різних шляхах уведення (внутрішньошлунково та внутрішньоочеревинно) чинить значний антиалкогольний ефект, що виражається в зменшенні кількості тварин, чутливих до наркотичної дії етанолу, та скороченні наркотичного сну. За антиалкогольною дією глюкозамін гідрохлорид перевершує пірацетам у дозі 200 мг/кг.

2. Глюкозаміну гідрохлорид у дозі 50 мг/кг значно збільшує час життя тварин із гострою холодовою травмою як на тлі алкогольної інтоксикації, так і без неї, на відміну від відомого фригопротекторного засобу ацетилсаліцилової кислоти, яка виявляється неефективною при поєднанні гострої холодової травми з алкогольною інтоксикацією.

3. Отримані результати підтверджують перспективність подальших досліджень глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу протиалкогольної дії та доводять можливість розробки нових підходів до терапії алкогольних інтоксикацій, дозволяють оптимізувати лікування алкоголь-

ної хвороби та холодової травми на тлі алкогольної інтоксикації.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ:

1. Актуальные вопросы диагностики и лечения больных с отморожениями / В. К. Гостищев, К. В. Липатов, Ф. А. Фархат [и др.] / Актуальные вопросы гнойной хирургии : матер. обл. научно-практ. конф., посвященной 75- летию образования Московской области. – Видное, 2004. – С. 30-31.
2. Андреев О. В. Диагностика и лечение локальной холодовой травмы / О. В. Андреев, Н. Н. Фисталь, Д. П. Гиодурец // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. –Т. 6., № 2. – С. 247-249.
3. Бондарев Е.В. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Клінічна фармація. – 2010. – Т. 14. – С. 47-49.
4. Бондарев Е. В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан центральної нервової системи та фізичну витривалість мишей після гострого загального охолодження / Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Український біофармацевтичний журнал. – 2010. – № 5 (10). – С. 60-65.
5. Брегадзе А. А. Комплексное лечение отморожений / А. А. Брегадзе, А. А. Мазуренко // Матер. науч.-практ. конфер. колопроктологов, хирургов Дальневосточного Сибирского федеральных округов “Актуальные проблемы ургентной колопроктологии”, Благовещенск, сентябрь 2005 г.
6. Віничук С. М. Клінічне та біохімічне обґрунтування доцільності комплексного використання цераксону і корвітину в лікуванні гострого ішемічного інсульту / С. М. Віничук, М. М. Проколів, Г. С. Трепет // Міжнародний неврологічний журнал. – 2011. – №1 (39). – С. 81-91.
7. Вивчення антицитолітичної та антиоксидантної активності глюкозаміну гідрохлориду та його похідних при гострому ураженні печінки тетрахлорметаном / С. В. Місюрьова, І. А. Зупанець, С. Г. Ісаєв, О. І. Павлій // Вісник фармації. – 2002. – № 3. – С. 74-77.
8. Григорьева Т. Г. Холодовая травма. 2. Отморожения. / Т. Г. Григорьева // Международный мед. журн. – 2001. – № 7. – С. 42-47.
9. Зупанець І. А. Прикладные и фундаментальные аспекты фармакодинамики глюкозамина / И. А. Зупанец // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1994. – № 4. – С. 105.

10. Мищук Н.Е. Холодовая болезнь (Гипотермия) /Н. Е. Мищук // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5). – С 42–47.
11. Назаренко Н.А. Эффективность нестероидных противовоспалительных средств для профилактики и лечения холодовой травмы /Н. А. Назаренко // Автореферат на соискание уч. степени д.м.н. – Архангельск, 2001. –38 с.
12. Пат. 61166, Україна, А61К 31/726, А61Р 25/28 (2011). Застосування глюкозаміну гідрохлориду як антиамнестичного та антигіпоксичного засобу / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, І.А. Зупанець, О. Є. Грінцова – Заявлено 21.12.2010; Опубл. 11.07.2011. – Бюл. № 13.
13. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
14. Сизоненко В.А. Классификация холодовой травмы. / В.А. Сизоненко // Третья конференция по проблеме «Холодовая травма». – СПб. – 2002. С. 202-208.
15. Увеличение продолжительности жизни мышей при остром охлаждении под воздействием препарата, выделенного из *Laminaria sacchara* / Ю. В. Дрозд, С. В. Бондаренко, В. В. Яснецов [и др.] // Биол. эксперим. биол. и мед. — 1991. — Е. 111, № 4. — С. 383-384.
16. Халтурина Д. А. Алкоголь и наркотики как важнейшие факторы демографического кризиса в России и Украине.
17. Danzl DF. Accidental hypothermia. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, eds. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 7th ed. St. Louis, MO: Mosby. – 2009. – chap 138.
18. Mallet M.L. Pathophysiology of accidental hypothermia // Q. J. Med. – 2002. – Vol. 95. – P. 775-785.
19. Frostbite: pathogenesis and treatment / J. V. Murphy, P. E. Banwell, A. H. Roberts, D. A. McGrouther // J-Trauma. – 2000 Jan; – Vol. 48 (1). – P. 171-178.
20. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite / J. Biem, N. Koehncke, D. Classen, J. Dosman // CMAJ. – 2003. – Vol. 168 (3). – P. 305-311.

УДК 547.459.5:615.276:615.211:616-001.18:613.81

Е. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, Н. В. Бездетко

ВЛИЯНИЕ ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА НАРКОТИЧЕСКИЙ СОН, ВЫЗВАННЫЙ ВВЕДЕНИЕМ АЛКОГОЛЯ И ЗАЩИТНЫЙ ЭФФЕКТ ПРИ ОСТРОМ ОБЩЕМ ОХЛАЖДЕНИИ НА ФОНЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Исследовано влияние глюкозамина гидрохлорида на алкогольный наркотический сон и его защитное действие при остром общем охлаждении на фоне алкогольной интоксикации в эксперименте на мышах. Установлено, что на модели алкогольного наркотического сна под влиянием глюкозамина гидрохлорида в дозе 50 мг/кг при разном пути введения (внутрижелудочное и внутрибрюшинное) имеет выраженный антиалкогольный эффект, о чем свидетельствует уменьшение количества животных, чувствительных к наркотическому действию этанола, а также уменьшение наркотического сна. По антиалкогольному действию глюкозамин гидрохлорид превышает препарат сравнения пираретам в дозе 200 мг/кг. Глюкозамин гидрохлорид в дозе 50 мг/кг значительно увеличивал время жизни животных с острой холодовой травмой на фоне алкогольной интоксикации так и без нее, в отличии от известного фригопротекторного препарата ацетилсалициловой кислоты, которая оказалась неэффективной при совмещении острой холодовой травмы с алкогольной интоксикацией.

Ключевые слова: глюкозамин гидрохлорид, наркотический сон, острое общее охлаждение.

UDC 547.459.5:615.276:615.211:616-001.18:613.81

E. V. Bondarev, S. Y. Shtrigol, N. V. Bezdetko

EFFECT OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE ON THE NARCOTIC SLEEP CAUSED BY ADMINISTRATION OF ALCOHOL AND PROTECTIVE EFFECT IN ACUTE TOTAL COOLING ON THE BACKGROUND OF ALCOHOL INTOXICATION

The research of glycosamine hydrochloride influence on alcohol narcotic sleep and protective effect in acute general cooling on the background of alcohol intoxication in experiment on mice. It was found that in alcohol-induced sleep influenced glucosamine hydrochloride in a dose 50 mg / kg in different administration routes (intraperitoneal and intragastric) has a pronounced anti-alcohol effect, as evidenced reduction in the number of animals that are sensitive to narcotic effects of ethanol and reducing drug sleep.

Anti-alcohol effect of glucosamine hydrochloride is higler than the same effect of reference drug piracetam in a dose 200 mg/kg. Glucosamine hydrochloride in a dose 50 mg/kg significantly increased the lifetime of the animal with a sharp cold injury against drunkenness and without it, in contrast to the known frigoprotective drug acetylsalicylic acid, which proved to be ineffective in combined acute cold injury from alcohol intoxication.

Key words: glycosamine hydrochloride, narcotic sleep, acute total cooling.

Адреса для листування:
61013, м.Харків, вул. Челюскінців, 3
Кафедра клінічної
фармакології ІПКСФ НФаУ
Тел. (057) 704-15-54

Надійшла до редакції:
22.08.2013