

# ВКЛАД ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ЗАГАЛЬНИЙ ЕФЕКТ ЙОГО КОМБІНАЦІЙ З ПАРАЦЕТАМОЛОМ НА ОБМІН КОЛАГЕНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН З КОРТИКОСТЕРОЇДНОЮ ДИСТРОФІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

*В.О.Туляков*

ДУ “Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І.Ситенка АМН України”

*Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид; парацетамол; колаген; гідроксипролін; дистрофія; біохімія; експеримент*

*Показано, що лікування експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини парацетамолом в інтервалі доз 5-20 мг/кг, а також комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг приводило до позитивного впливу на метаболізм колагену, що свідчить про наявність у парацетамолу, а також у зазначених комбінаціях хондропротекторного ефекту. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму колагену у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду та парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 в дозі 50 мг/кг, а також аналогічних тварин, що отримували у якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення глюкозаміну гідрохлоридом схеми лікування тварин, яка включала в себе парацетамол, не призводило до суттєвих змін у перебігу процесів відновлення метаболізму системи “колаген-гідроксипролін” у сполучній тканині, пошкодженій надмірними дозами кортикостероїдних гормонів.*

Остеоартроз — одне із захворювань, що найбільш часто зустрічаються. Ним уражено 20% населення земної кулі, а рентгенологічні ознаки захворювання виявляються, щонайменше, у 50% популяції, старше 65 років. При цьому остеоартроз є однією з найчастіших причин інвалідації хворих [1].

У зв'язку з істотним старінням населення питання профілактики і лікування цього захворювання набувають особливої актуальності [7].

Однією з головних ланок патогенезу остеоартрозу є дезорганізація мережі колагенових волокон, які забезпечують механічні властивості хрящової тканини. Розвиток остеоартрозу звичайно

супроводжується заміщенням повноцінних молекул колагену патологічно зміненими, непридатними для виконання своєї функції, спостерігається руйнування їх протеолітичними ферментами. Внаслідок цього настає прогресуюче вивільнення із хрящової тканини макромолекул глікозаміногліканів і формування ланок, позбавлених хрящового покриття.

Метою сучасних методів терапії остеоартрозу є зменшення болювого синдрому, поліпшення функції уражених суглобів, а також запобігання або уповільнення прогресування захворювання [2]. Нестероїдні протизапальні препарати, які найчастіше використовують для терапії остеоартрозу, нерідко самі пригнічують ме-

таболізм макромолекул матриксу хряща [5].

Основою патогенетичної терапії остеоартрозу є глюкозамін, який стимулює відновлення структури суглобового хряща [8]. Одним із аспектів механізму фармакологічної активності глюкозаміну є пригнічення активності катаболічних ферментів у синовіальній рідині [10].

Препаратом першої лінії терапії остеоартрозу в світі є парацетамол, який показаний пацієнтам з помірно вираженими болями і наявністю ризику розвитку побічних ефектів [11].

## Матеріали та методи

Кортикостероїдну дистрофію у 48 експериментальних білих щурів лінії Вістар 3-місячного віку, самців з масою тіла 180-200 г моделювали за методом R.G.Gray, N.L.Gottlieb [6] з нашими модифікаціями, що полягали в змен-

шенні добової дози гідрокортизону ацетату до 200 мг/кг і збільшенні тривалості введення до 14 діб. Тварини, випадковим чином розділені на 8 груп, після відтворення моделі кортикостероїдної дистрофії одержували відповідно наступне лікування: парацетамол у дозах 5 мг/кг (приблизно складає 1/8 середньої терапевтичної дози із перерахунком на організм щурів), 10 мг/кг (приблизно 1/4 середньої терапевтичної дози), 20 мг/кг (приблизно 1/2 середньої терапевтичної дози), комбінації глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням інгредієнтів 1:1; 2:1; 4:1 та 8:1 у дозі 50 мг/кг. Контрольна група замість лікування одержувала 0,5 мл фізіологічного розчину. Субстанції і комбінації вводили внутришньощлунково один раз на добу у водному розчині чи суспензії без стабілізатора протягом 21 доби. Паралельно у якості інтактного контролю досліджували групу з 6-ти тварин без моделювання кортикостероїдної дистрофії. Після закінчення експерименту всіх дослідних тварин забивали декапітацією під ефірним наркозом. При забої проводили забір крові і хрящового покриття кульшових, плечових і колінних суглобів.

Ефективність досліджуваних композицій вивчали з використанням комплексу біохімічних методів, що характеризують метаболізм колагену через визначення його метаболіту — гідроксипроліну, амінокислоти, саме з якої на 80-90% побудовані молекули колагену.

Вміст у суглобовому хрящі сумарного оксипроліну вивчали за H.Stegemann, R.Stalder [9].

Фракційний склад оксипроліну сироватки крові визначали за методом Л.І.Слущького з нашими модифікаціями [4].

Результати біохімічних досліджень були статистично оброблені за допомогою пакету програм Microsoft Excel із використанням t-критерію Стьюдента з визначенням середніх арифметичних, стандартного відхилення і вірогідності ряду. Після цього ре-

зультати рядів експериментальних груп порівнювали з даними контрольної групи, а також між собою. Статистично достовірним вважали розходження при  $P < 0,05$  і менше [3].

### Результати та їх обговорення

Для визначення вкладу глюкозаміну гідрохлориду до загального ефекту комбінацій глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом біохімічні показники експериментальних тварин з кортикостероїдною дистрофією, що отримували у якості лікування комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1, в якій при дозі 50 мг/кг були присутні 44,5 мг/кг глюкозаміну, а також 5,5 мг/кг парацетамолу, порівнювали з показниками щурів, які були проліковані парацетамолом у дозі 5 мг/кг. Відповідно вплив комбінації із співвідношенням 4:1, що складається з 40 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду і 10 мг/кг парацетамолу порівнювали з впливом 10 мг/кг парацетамолу, вплив комбінації 2:1 (33 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 16 мг/кг парацетамолу), а також ефект комбінації із співвідношенням компонентів 1:1 (25 мг/кг глюкозаміну гідрохлориду + 25 мг/кг парацетамолу) порівнювали з впливом парацетамолу у найбільш близькій співставимій дозі 20 мг/кг.

У цілому після лікування експериментальних тварин як комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, так і парацетамолом без глюкозаміну гідрохлориду спостерігалось переважання анаболічних процесів над катаболічними в системі "колаген-гідроксипролін", що свідчить про наявність хондропротекторного ефекту у цих сполук і комбінацій.

При порівнянні показників тварин, пролікованих тільки парацетамолом у дозі 5 мг/кг, з параметрами щурів, які отримували комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у співвідношенні 8:1 у дозі 50 мг/кг, відзначено, що при додаванні до схе-

ми лікування парацетамолом глюкозаміну гідрохлориду стан метаболізму колагену парадоксальним чином змінювався у бік переважання катаболічних процесів над анаболічними. Це виражалось у вищому на 15,90% вмісті фракції вільного гідроксипроліну ( $5,11 \pm 0,17$  мг/л проти  $4,41 \pm 0,15$  мг/л) і на 33,80% нижчому вмісті фракції білково-зв'язаного гідроксипроліну ( $3,39 \pm 0,13$  мг/л проти  $5,12 \pm 0,13$  мг/л) в сироватці крові щурів, пролікованих комбінацією препаратів (таблиця). У той же час у суглобовому хрящі за наявності глюкозаміну гідрохлориду в схемі лікування спостерігалось вміст гідроксипроліну, нижчий на 21,00% ( $3,27 \pm 0,08$  г/100 г проти  $4,12 \pm 0,10$  г/100 г) (таблиця).

При цьому відношення вмісту гідроксипроліну в суглобовому хрящі і в сироватці крові у тварин, які одержували комбінацію парацетамолу з глюкозаміну гідрохлоридом, було менше на 18,60% у порівнянні з таким у щурів, пролікованих тільки парацетамолом у співставимій дозі ( $0,259 \pm 0,014$  проти  $0,301 \pm 0,010$ ). Менше на 42,90% було і відношення вмісту білково-зв'язаної фракції гідроксипроліну до вмісту фракції вільного метаболіту в сироватці крові ( $0,664 \pm 0,031$  проти  $1,162 \pm 0,050$ ) (таблиця).

Зіставлення біохімічних параметрів обміну колагену у тварин, які одержували у якості лікування парацетамол у дозі 10 мг/кг і комбінацію глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 4:1 в дозі 50 мг/кг, показало, що включення в схему лікування глюкозаміну гідрохлориду призводило до сприятливішого, ніж у попередньої пари порівняння ефекту на метаболізм колагену. Під впливом доданого глюкозаміну гідрохлориду відзначене збільшення сумарного вмісту гідроксипроліну в сироватці крові на 13,70% ( $14,82 \pm 0,39$  мг/л проти  $13,04 \pm 0,33$  мг/л) (таблиця). Оскільки разом з цим зафіксовано на 13,10% менший вміст гідроксипроліну в хрящовій тканині піддослідних щурів, пролікованих із застосуванням глю-

**Різниця у % та її достовірність (р) фракційного складу, сумарного вмісту гідроксипроліну у сироватці крові, вмісту гідроксипроліну у хрящі суглобів та розрахункових показників у експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією, пролікованих досліджуваними комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом, по відношенню до такого у тварин, пролікованих парацетамолом у співставимих дозах, n=24**

Умови досліджу 1, n=6	Умови досліджу 2, n=6	У сироватці крові				У суглобовому хрящі сумарний	Відношення вмісту сумарного гідроксипроліну в суглобовому хрящі до вмісту в сироватці крові	Відношення вмісту білково-зв'язаного гідроксипроліну до вмісту вільного гідроксипроліну у сироватці крові
		вільний	пептидно-зв'язаний	білково-зв'язаний	сумарний			
Парацетамол, 5 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 8:1, 50 мг/кг	+15,90% p<0,05	-1,00% p>0,05	-33,80% p<0,001	-7,80% p>0,05	-21,00% p<0,001	-13,10% p<0,05	-42,90% p<0,001
Парацетамол, 10 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 4:1, 50 мг/кг	+6,60% p>0,05	+2,90% p>0,05	-11,60% p>0,05	+13,70% p<0,05	-13,10% p<0,05	-36,60% p<0,001	-6,20% p>0,01
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 2:1, 50 мг/кг	-0,40% p>0,05	-2,40% p>0,05	+4,20% p>0,05	+0,20% p>0,05	+0,30% p>0,05	+0,40% p>0,05	+4,20% p>0,05
Парацетамол, 20 мг/кг	Глюкозаміну гідрохлорид + парацетамол 1:1, 50 мг/кг	-1,00% p>0,05	-4,20% p>0,05	+2,30% p>0,05	-1,20% p>0,05	+4,50% p>0,05	-5,90% p>0,05	+16,10% p<0,05

козаміну гідрохлориду, ніж такий у тварин, які одержували тільки парацетамол без глюкозаміну гідрохлориду (3,53±0,13 г/100 г проти 4,06±0,10 г/100 г) (таблиця), можна вважати, що за таких умов додавання глюкозаміну гідрохлориду привело до активізації біосинтезу колагену, але не вплинуло на швидкість відновлення структури мережі колагенових волокон у дистрофічному суглобовому хрящі експериментальних тварин.

Відношення вмісту гідроксипроліну в суглобовому хрящі і в сироватці крові при додаванні глюкозаміну гідрохлориду до схеми лікування парацетамолом знижувалося в цій парі порівняння на 36,60% (0,198±0,012 проти 0,312±0,014).

Порівняння третьої пари: комбінація глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 2:1 в дозі 50 мг/кг, в якій на глюкозаміну гідрохлорид припадало 34 мг/кг, на парацетамол — 16 мг/кг; з парацетамолом, використаним у

дозі 20 мг/кг, показало, що параметри метаболізму колагену від введення до схеми лікування глюкозаміну гідрохлориду не зазнали помітних змін. Про це свідчить відсутність відмінностей у загальному вмісті гідроксипроліну, а також його фракційного складу в сироватці крові і в суглобовому хрящі тварин обох даних порівнюваних груп.

У четвертій парі порівняння, в якій зіставлялися біохімічні показники метаболізму колагену у тварин, що отримували в якості лікування парацетамол у дозі 20 мг/кг, і групи щурів, пролікованих комбінацією глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом із співвідношенням компонентів 1:1 у дозі 50 мг/кг, також був зафіксований мінімальний вплив глюкозаміну гідрохлориду на процеси відновлення системи “колаген-гідроксипролін” з відсутністю достовірних відмінностей у груп тварин, пролікованих парацетамолом у присутності глюкозаміну і без нього. У результаті введення в

схему лікування парацетамолом глюкозаміну гідрохлориду в цій парі порівняння відзначене підвищення на 16,10% відношення вмісту в сироватці крові білково-зв'язаної фракції гідроксипроліну до вмісту фракції вільного метаболіту (0,737±0,035 проти 0,652±0,031) (див. табл.), що свідчить про активацію анаболічних і пасивування катаболічних процесів цією комбінацією препаратів.

#### ВИСНОВКИ

1. Лікування експериментальних тварин із кортикостероїдною дистрофією сполучної тканини парацетамолом в інтервалі доз 5-20 мг/кг, а також комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду з парацетамолом у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг приводило до позитивного впливу на метаболізм колагену, що свідчить про наявність у парацетамолу, а також у зазначених комбінаціях хондропротекторного ефекту.

2. Порівняльний аналіз біохімічних показників метаболізму ко-

лагену у білих щурів із кортикостероїдною дистрофією у тварин, пролікованих комбінаціями глюкозаміну гідрохлориду та парацетамолу у інтервалі співвідношень 8:1-1:1 у дозі 50 мг/кг, а також

аналогічних тварин, які отримували в якості лікування тільки парацетамол у відповідних дозах, показав, що доповнення схеми лікування тварин, яка включала в себе парацетамол, глюкозаміну

гідрохлоридом не призводило до суттєвих змін у перебігу процесів відновлення метаболізму колагену у сполучній тканині, пошкодженої надмірними дозами кортикостероїдних гормонів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. // *Рус. мед. журн.* — 2006. — Т. 14, №6. — С. 450-453.
2. Корж Н.А., Хвисьюк А.Н., Дедух Н.В. и др. *Остеоартроз. Консервативная терапия / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца.* — Х.: Золотые страницы, 2007. — 424 с.
3. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабиц П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — К.: Морион, 2000. — 320 с.
4. Слуцкий Л.И. *Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани.* — Л.: Медицина, 1969. — 375 с.
5. Bjordal J.M., Ljunggren A.E., Klovning A., Slinrdal L. // *Br. Med. J.* — 2004. — Vol. 329. — P. 1317-1322.
6. Gray R.G., Gottlieb N.L. // *Clin. Orthop. Rel. Res.* — 1983. — №177. — P. 235-263.
7. Michel B.A., Stucki G., Frey D. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 779-786.
8. Palmer T., Toombs J.D. // *J. Am. Board. Fam. Pract.* — 2004. — Vol. 17. — P. 832-842.
9. Stegemann H., Stalder R. // *Clin. Chim. Acta.* — 1967. — №2. — P. 267-273.
10. Tiraloché G., Girard C., Chouinard L. et al. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 1118-1128.
11. Zhang W. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 669-681.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 80. Тел. (57) 704-14-72.  
ДУ "Інститут патології хребта та суглобів  
ім. проф. М.І.Ситенка АМН України"

Надійшла до редакції 22.01.2010 р.