Рекомендована д. мед. наук, проф. О. М. Олещук
УДК 615.324:615.456.1:615.015.35
DOI 10.11603/2312-0967.2016.1.6059

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ХОНДРОСАТ»

© В. Л. Карбовський[1], І. А. Шевчук[1], Т. Є. Маковська[2], О. А. Маковський[1]

ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»», Біла Церква[1],
Головний військовий медичний госпіталь, Київ[2]

Резюме: в експерименті на щурах обох статей досліджено гостру токсичність препарату «Хондросат». Встановлено, що однократне внутрішньоочеревинне введення «Хондросату» в дозі 1000 мг/кг не викликає загибелі тварин, не змінює масові коефіцієнти внутрішніх органів, що свідчить про відсутність токсичної дії цього лікарського засобу та дозволяє віднести його до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Ключові слова: остеоартроз, хондроїтину сульфат, гостра токсичність.

Вступ. Одним з найбільш поширених захворювань опорно-рухового апарату, на яке за даними ВООЗ страждає до 80 % населення віком 50–60 років, є остеоартроз (ОА). Поширеність ОА в Україні становить 2200 випадків на 100 тис. населення, а серед пацієнтів, що вийшли на інвалідності з приводу захворювань опорно-рухового апарату, частка хворих на ОА становить 30 % [3]. ОА – це хронічне дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, яке характеризується прогресуючою деградацією суглобового хряща, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а на пізніх стадіях — стійкою деформацією суглобів. Характерною ознакою деструкції хряща при остеоартрозі є втрата матриксом поверхневої, проміжної і глибокої зон глікозаміногліканів (ГАГ) – хондроїтин сульфату (ХС), кератинсульфату, гіалуронової кислоти. Крім того, визначається зменшення розмірів молекул протеогліканів (ПГ), що сприяє їх виходу з матриксу хряща [1, 4, 6]. Відомо, що метаболізм ПГ та ГАГ змінюється вже на ранніх етапах пошкодження суглобового хряща. Руйнування білково-полісахаридних комплексів різко змінює властивості хрящової тканини, робить її нестійкою до навантажень та призводить до подальшої деградації колагенового каркасу [5]. У нормі ланцюги ГАГ у вільному вигляді практично відсутні, проте вони з'являються за умов патології при руйнуванні білково-полісахаридних комплексів і впливають на проліферацію хондроцитів. Так, було показано, що ХС та сульфатований глюкозамін, а також напівсинтетичні гіперсульфатовані полісахариди здатні перешкоджати деструкції тканин суглобового хряща, стимулюючи біосинтез колагену та ПГ у хрящовій тканині [9]. Тому симптоматичні препарати уповільненої дії (глюкозамін, хондроїтину сульфат, діацереїн, неомилювані сполуки авокадо/сої, гіалуронова кислота) згідно з рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги (EULAR) рекомендовані для лікування пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів [10]. Серед хондропротекторних засобів глюкозамін та ХС мають найвищий ступінь доказовості та достовірності результатів, тому більшість хондропротекторів, котрі застосовуються в ревматологічній практиці, містять саме ці компоненти [8, 11]. Лікарські засоби, які містять ХС, досить широко представлені на фармацевтичному ринку України у формі таблеток, капсул, гелів, мазей, проте це переважно препарати закордонного виробництва, що зумовлює достатньо високу їх вартість. З огляду на вищезазначене актуальним є введення в лікарську практику нових хондропротекторів українського виробництва, зокрема розчину для ін'єкцій «Хондросат» ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»». Успішна розробка та впровадження в лікарську практику нових препаратів потребує ретельних доклінічних токсикологічних досліджень. Тому метою нашої роботи було з'ясувати безпечність застосування препарату «Хондросат» в експериментах на тваринах.

Методи дослідження. Дослідження токсикологічних характеристик препарату «Хондросат» (ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»», Україна, м. Біла Церква, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл по 2 мл у ампулі) проведені відповідно до методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України на лабораторних щурах обох статей за умов його однократного внутрішньоочеревинного введення [2]. Згідно з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України при виборі доз для внутрішньоочеревинного введення критерієм гострої токсичності є максимальна доза п'ятого класу токсичності (практично нетоксичні речовини) – 1000 мг/кг. Якщо при цьому не спостерігається загибель тварин, введення більшої дози недоцільне. Зважаючи на вищенаведене, нами була обрана доза 1000 мг/кг, яку вводили внутрішньоочеревинно.

Дослідження були проведені на 24-х білих нелінійних лабораторних щурах обох статей масою 180–200 г. Перед експериментом тварини пройшли 10-денний карантин. Щурі були розділені на дві групи:

перша – контроль, яким внутрішньоочеревинно вводили еквівалентні об'єми фізіологічного розчину (n=12);

друга – тварини, яким внутрішньоочеревинно вводили препарат «Хондросат» (n=12).

Після застосування речовин за тваринами спостерігали протягом 14 діб. Оцінку дії однократного введення лікарського засобу «Хондросат» проводили за наступними показниками: загальний стан та поведінка щурів, летальність, динаміка змін маси тіла (0, 3-тя, 7-ма та 14-та доби). По закінченню досліду після виведення тварин з експерименту шляхом евтаназії (тіопенталовий наркоз) проводили макроскопічний огляд внутрішніх органів та розраховували їх масові коефіцієнти.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакету прикладних програм STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA), використовуючи t-критерій Стьюдента [7]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $p<0,05$.

Результати й обговорення. Як показали проведені дослідження, після внутрішньоочеревинного введення препарату «Хондросат» ознак інтоксикації у щурів обох статей виявлено не було: тварини були охайними, активними, реагували на світлові та звукові подразники, процеси сечовиділення та дефекації були в нормі, порушення дихання та судом не спостерігалось, рефлекторну збудливість було збережено. Споживання води та їжі у дослідній групі не відрізнялось від таких у контрольній. Загибелі тварин протягом всього періоду спостереження не зареєстровано (табл. 1).

З метою оцінки токсичної дії препарату «Хондросат» на організм тварин досліджували зміни маси тіла. Результати показали, що як у контрольних, так і у дослідних щурів маса тіла збільшувалась щодо вихідного рівня і знаходилась у межах фізіологічної норми (табл. 2). Тобто у препарату «Хондросат» відсутні токсичні властивості, котрі можуть різко вплинути на загальнотрофічні процеси в організмі.

При оглядовому дослідження стану волосяного покриву, шкіри, слизових оболонок фізіологічних отворів, а також макроскопічної оцінки стану внутрішніх органів під час розтину у щурів, яким вводили «Хондросат», ознак подразнення, запалення або інших проявів патологічних процесів не виявлено. Дослідна група щурів за розміром, кольором, консистенцією та розташуванням внутрішніх органів не відрізнялась від контрольної. У тварин спостерігалось повнокров'я судин очеревини, селезінка повнокровна, пружна. Печінка повнокровна, паренхіма червоно-коричневого кольору, капсула не напружена, краї печінки заокруглені. Слизова оболонка шлунка рельєфна, набряків, ерозій та виразок немає. Нирки темно-червоні, щільні, наднирники без змін. В грудній порожнині всі органи розташовані анатомічно правильно. Серце звичайних розмірів, м'язові стінки щільні та пружні. Легені насичені повітрям, еластичні, займають усю плевральну порожнину, стінки бронхів не потовщені. Головний мозок без видимих змін, судини мозочка та стовбура мозку розширені, повнокровні. Тимус конусоподібний, м'який, сіро-рожевий.

Масові коефіцієнти внутрішніх органів тварин, яким вводили «Хондросат», не мали значущих змін щодо таких у контрольних тварин (табл. 3, 4).

Таблиця 1. Дослідження гострої токсичності препарату «Хондросат» при однократному внутрішньоочеревинному введенні щурам обох статей

Групи тварин	Доза речовини, мг/кг	Кількість загиблих тварин/загальна кількість тварин у групі	
		самці	самиці
Контроль	-	0/6	0/6
Хондросат	1000	0/6	0/6

Таблиця 2. Динаміка маси тіла тварин (г) після однократного внутрішньоочеревинного введення препарату «Хондросат» щурам обох статей (M±m)

Групи тварин	Термін спостереження			
	вихідний рівень	3 дні	7 днів	14 днів
самці				
Контроль	180,8±6,88	181,5±5,98	183,3±6,15	188,3±4,94
Хондросат	184,2±7,35	185,1±5,24	186,8±4,76	189,7±5,40
самиці				
Контроль	189,05±4,34	190,14±5,18	193,17±5,32	197,22±4,45
Хондросат	192,31±4,22	194,92±5,26	199,44±4,03	201,08±5,26

Таблиця 3. Масові коефіцієнти внутрішніх органів самців щурів (M±m) після однократного внутрішньоочеревинного введення препарату «Хондросат»

Орган		Умови досліду	
		контроль	хондросат
Печінка		4,41±0,24	4,20±0,26
Нирки	Права	0,36±0,03	0,37±0,04
	Ліва	0,37±0,02	0,37±0,03
Серце		0,71±0,09	0,72±0,08
Селезінка		0,67±0,06	0,69±0,07
Надниркові залози		0,019±0,001	0,018±0,001
Головний мозок		1,19±0,07	1,28±0,09

Таблиця 4. Масові коефіцієнти внутрішніх органів самиць щурів (M±m) після однократного внутрішньоочеревинного введення препарату «Хондросат»

Орган		Умови досліду	
		контроль	хондросат
Печінка		4,76±0,14	4,57±0,12
Нирки	Права	0,39±0,02	0,39±0,01
	Ліва	0,39±0,01	0,38±0,02
Серце		0,69±0,08	0,70±0,07
Селезінка		0,66±0,02	0,68±0,02
Надниркові залози		0,019±0,001	0,020±0,001
Головний мозок		1,20±0,06	1,24±0,08

Результати проведеного дослідження показали, що розчин для ін'єкцій «Хондросат» при внутрішньоочеревинному застосуванні в дозі 1000 мг/кг не призводить до загибелі тварин, не впливає на масові коефіцієнти внутрішніх органів, що свідчить про відсутність значимої токсичної дії цього лікарського засобу та дозволяє віднести його до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини), відповідно до загальноприйнятої класифікації токсичних речовин.

Висновки. Результати проведених досліджень вказують на те, що $ЛД_{50}$ для препарату «Хондросат» при внутрішньоочеревинному введенні щурам знаходиться за межами 1000 мг/кг. Згідно з токсикологічною класифікацією речовин препарат «Хондросат» належить до V класу токсичності – практично нетоксичні речовини.

Список літератури

1. Внутрішні хвороби / за ред. І. М. Ганджі, В. М. Коваленка. – Київ : Здоров'я, 2002. – 988 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К . : Авіцена, 2001. – 528 с.
3. Коваленко В. Н. Остеоартроз : практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – К. : Морион, 2003. – 448 с.
4. Коваленко В. Н. Остеоартроз. Практична настанова / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – 3-тє вид., допов., зі змінами. – К. : МОРІОН, 2010. – 608 с.
5. Нейко Є. М. Сучасні уявлення про патогенез деформуючого остеоартрозу / Є. М. Нейко, І. Ю. Головач // Укр. ревматол. журнал. – 2000. – № 1. – С. 9-12.
6. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / за ред. В. М. Коваленка, Н. В. Шуби. – Київ, 2004. – 156 с.
7. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
8. Bruyere O. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis / O. Bruyere, J. Y. Reginster // Drugs. Aging. – 2007. – Vol. 24(7). – P. 573–580.
9. Kelly G. S. The role glucosamine sulfate and chondroitin sulfate in the treatment of degenerative joint disease / G. S. Kelly // Alt. Med. Rev. – 1998. – Vol.3 (1). – P. 27–39.
10. EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2009. – Vol. 68, №13. – P. 141.
11. Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis / D. Uebelhart // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – Vol. 16, Suppl 3. – P. S19–21.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «ХОНДРОСАТ»

В. Л. Карбовский[1], И. А. Шевчук[1], Т. Е. Маковская[2], А. А. Маковский[1]

ООО «Фармацевтический завод «Биофарма»», Белая Церковь[1],
Главный военный медицинский госпиталь, Киев[2]

Резюме: в экспериментах на крысах обоих полов исследовано острую токсичность препарата «Хондросат». Установлено, что однократное внутрибрюшинное введение «Хондросата» в дозе 1000 мг/кг не вызывает гибели животных, не изменяет массовые коэффициенты внутренних органов, что свидетельствует об отсутствии токсического действия этого лекарственного препарата и позволяет отнести его к V классу токсичности – практически нетоксичные вещества.

Ключевые слова: остеоартроз, хондроитина сульфат, острая токсичность.

RESEARCH ON ACUTE TOXICITY "CHONDROSUT" DRUG

V. L. Karbovskyi[1], I. A. Shevchuk[1], T. Ye. Makovska[2], O. A. Makovskyi[1]

LLC «Biofarma», Bila Tserkva[1],
Main Military Medical Hospital, Kyiv[2]

Summary: in experiments on rats of both sexes there was studied the acute toxicity «Chondrosut» drug. It was found that a single intraperitoneal injection of "Chondrosut" at a dose of 1000 mg/kg did not cause the death of animals, does not change the mass coefficients of internal organs, indicating the absence of the toxic effect of the drug and allows you to take it to the V class of toxicity – practically non-toxic substances.

Key words: osteoarthritis, chondroitin sulfate, acute toxicity.

Отримано 08.02.2016