

З.Б. Сакіпова¹, К.А. Абдуллін¹, І.А. Отрішко²

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БЕЗПЕКИ БЕНТОНІТОВИХ ГЛИН РЕСПУБЛІКИ КАЗАХСТАН

¹Казахський національний медичний університет ім. С.Д. Асфендіярова,

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: бентонітові глини, гостра токсичність, специфічна токсичність, доклінічне вивчення.

Ключевые слова: бентонитовые глины, острая токсичность, специфическая токсичность, доклиническое изучение.

Key words: bentonit clays, acute toxicity, specific toxicity, preclinical study.

Вивчення місцевих сировинних ресурсів у якості перспективних фармакологічних сполук є актуальним для розвитку сучасної медицини та фармації Республіки Казахстан. Дослідження безпеки лікарських активних субстанцій – невід’ємна складова кожного доклінічного дослідження. Отримані результати по вивченню гострої токсичності суспензій натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну дозволяють віднести їх до класу нетоксичних речовин. У ході проведених досліджень не виявлено місцевоподразнювальних та алергізуючих властивостей бентонітових глин та їх кумуляційної здатності. Одержані результати дозволяють рекомендувати бентонітові глини із місцевих сировинних баз Республіки Казахстан до подальшого доклінічного вивчення з метою їх можливого застосування у фармацевтичних та медичних цілях.

Изучение местных сырьевых ресурсов в качестве перспективных фармакологических соединений является актуальным для развития современной медицины и фармации Республики Казахстан. Исследование безопасности лекарственных активных субстанций – неотъемлемая составляющая каждого доклинического исследования. Полученные результаты по изучению острой токсичности суспензий натриевой и кальциево-магниевого форм бентонитовых глин и каолина позволяют отнести их к классу нетоксичных веществ. В ходе проведенных исследований не обнаружено местнораздражающих и алергизирующих свойств бентонитовых глин и их кумуляционной способности. Полученные результаты позволяют рекомендовать бентонитовые глины из местных сырьевых баз Республики Казахстан к дальнейшему доклиническому изучению с целью их возможного применения в фармацевтических и медицинских целях.

A study of local sources of raw materials as perspective pharmacological compounds is relevant for the development of modern medicine and pharmacy of Kazakhstan Republic. Research of safety of medicinal active substances is the inalienable constituent of every preclinical research. Results are got on the study of acute toxicity of suspensions of sodium and calcium-magnesium forms of bentonit clays and kaolin allow to attribute them to the class of un toxic matters. During the conducted researches not found out local irritant and allergic properties of bentonit clays and their cumulative ability. The got results allow to recommend bentonit clays from the local sources of raw materials of Kazakhstan Republic to the subsequent preclinical study with the purpose of their possible application in pharmaceutical and medical aims.

Перші відомості про побічні ефекти лікарських засобів з’явилися на початку XIX століття. У той період проблема неефективності лікарських засобів навіть не висувалася як предмет для обговорення, а питання побічних ефектів лікарських засобів вийшло на перший план лише на сучасному етапі.

Уперше в 1919 році Labbe і Langlois висловили припущення, що лікарські засоби можуть викликати апластичну анемію, а в 1934 році було припущено, що лікарський засіб може служити етіологічним фактором агранулоцитозу [2,3].

Введення за останні 20-30 років у медичну практику великої кількості лікарських засобів спричинило збільшення числа ускладнень, обумовлених побічною дією лікарських препаратів.

За даними ряду авторів у 5-7 %, а іноді навіть у 20% хворих, які одержували лікарські засоби, виникали побічні ефекти, при цьому 1% склали важкі ускладнення, що загрожували життю [1,9,15].

Потенційно кожен лікарський препарат може викликати комплекс навіть неочікуваних побічних ефектів, якщо змінити дозу, шлях введення та ігнорувати ряд інших факторів (вік, стать, наявність супутніх захворювань та ін.) [6,16,18].

Інша проблема полягає в тому, що сучасний порядок тестування ліків не завжди дозволяє зібрати повноцінну

інформацію щодо їхньої безпеки до моменту виходу препарату на ринок.

Тому всебічне вивчення закономірностей можливого розвитку побічної дії ліків необхідне, насамперед, для визначення умов безпечного їх застосування в клінічній практиці.

На сьогоднішній день у Республіці Казахстан фізична потреба населення та лікувально-профілактичних організацій у лікарських засобах задовольняється майже повністю за рахунок імпортованої продукції. У загальному обсязі споживаних лікарських засобів частка вітчизняних препаратів становить лише 10%. Одним зі шляхів виходу із цієї непростой ситуації є масштабне дослідження фармакологічних і фармацевтичних властивостей місцевої рослинної, тваринної та мінеральної сировини для розробки нових лікарських препаратів.

За даними багатьох авторів, бентонітові глини можуть використовуватися при виробництві лікарських форм (мазі, таблетки) як адсорбуюча речовина для очищення білків і ферментів та для стабілізації субстанцій діючих речовин при виробництві ліків [4,5,12].

МЕТОЮ РОБОТИ стало вивчення безпеки бентонітових глин для подальшого використання їх у процесі виробництва лікарських препаратів, а саме, вивчення гострої токсичності, кумулятивних властивостей, місцевоподразнювальної та



алергізуючої дії бентонітових глин, отриманих із різних родовищ Республіки Казахстан.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гостру токсичність пероральних препаратів натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну вивчали за методом пробіт-аналізу Літчфілда та Уілкоксо на 36 білих безпородних мишах-самцях масою 18-22 г (по 6 мишей у кожній групі) і 36 білих безпородних щурах масою 100-120 г (по 6 щурів у кожній групі) [7,10,11]. Всі препарати бентонітових глин вводили перорально у вигляді суспензії в соняшниковій олій в дозах: 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 і 3500 мг/кг.

Кумулятивні властивості суспензій вивчали за методом Ліма на 40 білих безпородних мишах масою 18-22 г, які були розділені на 4 групи (по 10 тварин у кожній) [17]. Тварини піддослідних груп одержували випробувані препарати, тварини четвертої групи служили контролем і одержували відповідні обсяги соняшникової олії.

Місцево-подразнювальну дію вивчали методом нашкоїрної проби на білих безпородних щурах та методом кон'юнктивальної проби на кролях.

При вивченні місцево-подразнювальної дії на щурах тварини були розділені на 5 груп. Піддослідним щурам першої, другої та третьої груп наносили нашкоїрно в область холки в дозі 0,1 мл суспензії препаратів на тварину; щурам 4-ої, 5-ої та 6-ої груп – ці ж препарати в п'ятикратно збільшеній дозі – 0,5 мл на щура; тваринам сьомої групи – наносили нашкоїрно в область холки соняшникову олію – по 10 крапель на щура.

Для оцінки методом кон'юнктивальної проби на кролях досліджувані об'єкти вводили в об'ємі 0,1 мл та трикратно збільшеній дозі (0,3 мл) на кон'юнктиву кроля та спостерігали за розвитком реакції протягом доби.

Оцінку результатів дослідження місцево-подразнювальної дії методом кон'юнктивальної проби на кролях здійснювали згідно запропонованої шкали:

реакція негайного типу (через 15 хв) і гіперчутливість сповільненого типу (24-48 год.), де:

- незначне почервоніння слъозної протоки (1 бал);
- почервоніння слъозної протоки та склери у напрямку до роївки (2 бали);
- почервоніння усїєї кон'юнктиви та склери (3 бали).

Реакція супроводжується свербежем та при розчісуванні лапками можливий розвиток гнійного офтальміту.

Алергізуючі властивості вивчали двома способами [8,13]: внутрішньошкоїрна проба за реакцією гіперчутливості негайного типу на мишах (тваринам вводили по 0,02 мл суспензії бентонітових глин на мишу та спостерігали за реакцією протягом доби);

реакція загальної анафілаксії на 24 морських свинках (по 4 тварини у групі). У перший день досліду всім 4 групам тварин підшкоїрно вводили по 0,25 мл сироватки великої роїгатої худоби (бичача сироватка) і наступного дня 1-ї та 2-ї групі тварин вводили суспензію натрієвої та калій-кальцієвої солі бентонітових глин перорально в дозі 350 мг/кг протягом 10 днів. Третій групі морських свинок перорально вводили

каолін також у дозі 350 мг/кг протягом 10 днів. Четверта група тварин служила контролем і їм протягом 10 днів вводили соняшникову олію. Всім тваринам піддослідних груп і контрольної групи на 14-й день від початку досліду внутрішньошочно вводили дозвільну дозу 0,5 мл бичачої сироватки і потім фіксували інтенсивність і тривалість реакції тварин протягом 1 години.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основним завданням доклінічної лікарської токсикології є оцінка співвідношення терапевтичної цінності препарату і тих небажаних ефектів, що можуть виникнути при його застосуванні.

При вивченні гострої токсичності на протязі 14 днів у мишей не спостерігалось яких-небудь відхилень у поведінковій реакції та у масі від вихідного стану. У ході експерименту не вдалось досягти смертельної дози натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну (табл.1).

Таблиця 1

Попередні дослідження гострої токсичності суспензій натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну на мишах при внутрішньошлунковому введенні

№ п/п	Доза, мг/кг	Кількість тварин	Досліджуваний ефект, загибель тварин/кількість тварин
1.	1000	6	0/6
2.	1500	6	0/6
3.	2000	6	0/6
4.	2500	6	0/6
5.	3000	6	0/6
6.	3500	6	0/6

Як відомо, у дрібних лабораторних тварин є видова чутливість до дії тих чи інших речовин. Тому, переносимість суспензії натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну вивчали також на білих безпородних щурах. При однократному введенні суспензії препаратів протягом 14 днів не спостерігали видимих токсичних змін у загальному стані щурів і не відзначали відхилень у показниках маси тіла та поведінковій реакції (табл.2).

Отримані результати по визначенню гострої токсичності суспензій натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну на мишах та щурах дозволяють віднести препарати до класу нетоксичних речовин, тобто до 4 класу безпеки за ДСТ 12.1.007 – 76 [14].

Побічна дія може бути короткочасною і кумулятивною, зазвичай необоротною після введення. Тому одержання інформації про потенційну токсичність нового лікарського засобу при однократному та тривалому введенні – головна мета

Таблиця 2

Вивчення гострої токсичності суспензій натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну на щурах при внутрішньошлунковому введенні

№ п/п	Доза, мг/кг	Кількість тварин	Досліджуваний ефект, загибель тварин/кількість тварин
1.	1000	6	0/6
2.	1500	6	0/6
3.	2000	6	0/6
4.	2500	6	0/6
5.	3000	6	0/6
6.	3500	6	0/6

вивчення гострої, субхронічної та хронічної токсичності. Завдання цих досліджень полягає в тому, щоб в експериментах на тваринах виявити органи та системи, на які досліджувана речовина чинить несприятливу дію, оцінити можливий ступінь ризику застосування препарату в клініці.

Кумулятивні властивості натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну визначали за методом Лім. З огляду на те, що в гострих досліджах LD_{100} препаратів не вдалося встановити, доза, що вводилася спочатку, у цьому дослідженні розраховувалася як 1/10 частина від максимальної уведеної дози (3500 мг/кг), що склало 350 мг/кг. Цю дозу тварини одержували перші 4 дні, а на 5-й день дозу препаратів піддослідних тварин збільшували в 1,5 рази, тобто до 525 мг/кг. У жодній групі піддослідних тварин не спостерігалось загибелі та не відзначалось зниження маси тіла протягом досліду. Отримані результати свідчать про те, що препарати натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну у мишей не здатні кумулювати навіть при застосуванні у досить високих дозах.

У ході вивчення місцево-подразнювальних властивостей препаратів натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну після нанесення яких в 1/10 максимально переносній та п'ятикратно збільшеній дозах на шкіру щурів не спостерігали видимого подразнення на місці аплікації суспензій. Змін у фізіологічному стані щурів також не спостерігали.

При нанесенні ін'єкційної суспензії натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну на кон'юнктиву кролів через 15 хвилин (реакція негайного типу) не відзначали почервоніння слізної протоки та склери (0 балів) і через 24 години реакція також була відсутня. Після 48 годин спостереження (реакція сповільненого типу) також не відзначено жодних реакцій. Таким чином, суспензії натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну в 1/10 максимальної дози та трикратно збільшеній дозі не чинили місцево-подразнюючої дії.

Вивчення алергізуючих властивостей лікарських речовин є частиною загальної програми вивчення безпеки лікарських засобів, що обумовлено рівнем сучасних вимог до переносності лікарських препаратів.

Механізм розвитку алергійних реакцій залежить від багатьох факторів: природи антигену, дози, шляхів введення, кратності й тривалості введення, наявності ад'ювантів, підбору тварин, від фізико-хімічних властивостей субстанції, здатності зв'язуватися з білками крові в організмі та багатьох інших. Залежно від цього, алергійні реакції розвиваються по негайному або вповільненому типам. Тому вивчення алергізуючих властивостей суспензії препаратів натрієвої та кальцієво-магнієвої форм бентонітових глин і каоліну проводили шляхом моделювання алергійних реакцій негайного та сповільненого типу.

Вивчення алергізуючих властивостей по типу реакції негайного розвитку по внутрішньошкірній пробі на мишах показали, що після введення суспензій препаратів через 30 хвилин запальна реакція була відсутня, а через 4 години запальний вал навколо місця введення препаратів склав 5-7 мм, у контрольних тварин – 4-6 мм. Через 24 години на місці введення суспензії препаратів гіперемія зникла у тварин всіх груп. Отже, реакція на суспензію бентонітових глин була негативною.

За результатами, отриманими у ході експерименту на морських свинках з виявлення загальної анафілаксії, встановлено, що суспензії препаратів бентонітових глин і каоліну не володіють сенсibiliзуючими властивостями.

ВИСНОВКИ

Бентонітові глини та каоліни з різних родовищ Республіки Казахстан є нетоксичними, не кумулюють при повторному введенні і не володіють місцевоподразнювальними та алергізуючими властивостями.

Проведені дослідження дозволяють рекомендувати бентонітові глини та каоліни з різних родовищ Республіки Казахстан до широкого використання у медичних і фармацевтичних цілях при розробці лікарських препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Астахов А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: Руководство по фармаконадзору. – М.: «Когнито-Центр», 2004. – 200 с.
2. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. – М.: Медицина, 2003. – 544 с.
3. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. – СПб: Питер, 2001. – 448 с.
4. Исупов С.Д. Разработка лекарственных средств на основе некоторых видов сырья природного и синтетического происхождения в Республике Таджикистан: Автореф. дисс. ... д-ра фарм.наук. – Алматы, 2004. – 50 с.
5. Кариев А.Р. Бентониты Таджикистана, их классификация, генезис и применение в народном хозяйстве. – Душанбе, 2001. – 234 с.
6. Клиническая фармакология: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОСТАР-Медиа, 2006. – 944 с.
7. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств // Ведомости Фармакологического Комитета. – 1998. – № 1. – С. 27-31.
8. Оценка алергизирующих свойств фармакологических средств: методические рекомендации // Ведомости Фармаколо-



гического Комитета. – 1998. – № 1. – С. 15-27.

9. Очерки возрастной токсикологии / И.М. Трахтенберг, М.Н. Коршун, Н.Г. Проданчук и др. – К.: “Авиценна”, 2006. – 316 с.

10. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2000. – 398 с.

11. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ИИА «Ремедиум», 2000. – 356 с.

12. Сало Д.П., Овчаренко Ф.Д., Круглицкий Н.Н. Высокодисперсные минералы в фармации и медицине. – К.: Наукова думка, 1969.– 224 с.

13. Сатыбалдиева Ж.А., Рахимов К.Д. Экспериментальная

оценка алергизирующих свойств лекарственных средств и иммунобиологических препаратов. Алматы, 1997. – 196 с.

14. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. – В кн.: Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47–57.

15. Bernstein I.L. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – V. 105, № 1. – P. 39-44.

16. Gerberick G.F., Cruse L. W., Miller C Riddir G.M. // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1999. – V. 159, № 2. – P. 142-151.

17. Lim R.K., Rink K.G., et al. // Farmacia. – 1961, Bd 12, № 13. – S.137.

18. Marinina T.F., Shapiro B.M., Murav ev I.A. // Farmacol Toxicol. – 1981. – Vol. 44, № 1. – P.117-121.

Відомості про авторів:

Абдуллин Келесбек Ашинбекович, Казахський національний медичний університет ім. С.Д. Асфендіярова, декан фарм. факультету, д. фарм. н., професор, Казахстан, м. Алмати.

Сакіпова Зуриядда Бектемирівна, Казахський національний медичний університет ім. С.Д. Асфендіярова, доц. каф. лікарських форм, канд. фарм. н., Казахстан, м. Алмати.

Отрішко Інна Анатоліївна, Національний фармацевтичний університет, асист. кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опікою, канд. фарм. наук, Україна, м. Харків.

Адреса для листування:

Отрішко Інна Анатоліївна, Національний фармацевтичний університет,

вул. Пушкінська, 27, м. Харків, Україна

Тел./факс: (057) 706-30-72; 706-30-76, e-mail: clinpharm@ukrfa.kharkov.ua
