

ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ

УДК 615.9+616.12+616.72-002

ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТУ НАТРІЮ ЗА ПОКАЗНИКАМИ МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ ТА КРОЛІВ

*О.Г. Короткий, кандидат біол. наук, А.І. Воєйков, Т.М. Фалалєєва, доктор біол. наук,
Т.В. Берегова, доктор біол. наук, Л.І. Остапченко доктор біол. наук*

*Навчально-науковий центр «Інститут біології» Київського національного університету
імені Тараса Шевченка, м. Київ*

РЕЗЮМЕ. У роботі оцінено підгостру токсичність генеричного лікарського препарату хондроїтину сульфату натрію («Драстоп», виробництва «WorldMedicine», Великобританія) за показниками морфо-функціонального стану печінки. Доведено, що Драстоп за умов 14-ти денного введення щуром у дозі 200 мг/кг та кролям у дозі 100 мг/кг не чинить будь-якого небажаного впливу на морфо-функціональний стан печінки. Зважаючи на те, що терапевтична доза Драстопу складає 3 мг/кг, одержані результати свідчать про високий рівень безпеки препарату.
Ключові слова: Драстоп, морфо-функціональний стан печінки.

Остеоартроз (ОА) – є одним із найбільш поширених захворювань у другій половині життя людини та однією з головних причин втрати працездатності [1]. За даними інших авторів, ОА вражає переважно осіб працездатного віку (30-50 років), при цьому у значному відсотку випадків (20%) перші його ознаки реєструються в осіб до 30 років [2, 3]. Прогнози Всесвітньої організації охорони здоров'я свідчать про те, що в найближчі 10-15 років ОА стане четвертою основною причиною інвалідності у жінок і восьмою – у чоловіків [4]. Отже, актуальність вивчення патогенезу і лікування ОА не викликає сумніву.

Якщо раніше вважали, що нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є засобами першої лінії для усунення болю при ОА [5, 6], то сьогодні у світлі останніх міжнародних рекомендацій щодо лікування ОА віддається перевага постійному прийому НПЗП на відміну від їх застосування за вимогою [7, 8, 9]. Проте НПЗП притаманна серйозна побічна дія у вигляді НПЗП-гастропатій, збільшення ризику гострих тромбоемболічних ускладнень, остеопоротичних переломів і пригнічення синтезу протеогліканів [6].

Нове направлення в лікуванні ОА базується на використанні хондропротекторів – природних компонентів міжклітинної речовини хряща: хондроїтина сульфату (ХС), глюкозаміну сульфату і гіалуронової кислоти [10, 11, 12]. Нині встановленими є наступні ланки їхнього механізму дії: хондропротектори заміщують протеоглікани, стимулюють синтез матриксу хондроцитами, зменшують синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- α та ін.), які вивільняють ферменти, що пошкоджують колаген (колагеназу, еластазу, пептидазу) і протеогліка-

ни (металопротейназу, стромелізін, катепсин), а також зменшують синтез простагландинів за рахунок пригнічення активності циклооксигенази-2 та посилюють синтез інгібітору активатора плазміногену [13, 14, 15].

В останні роки підвищений інтерес викликають нові генеричні лікарські препарати хондроїтин сульфату. Оцінка безпеки лікарських препаратів є однією з головних вимог до відтворення лікарських препаратів, що містять той самий лікарський засіб у дозах і лікарській формі, аналогічних оригінальному лікарському препарату.

Відомо, що хондроїтин сульфат – це нерозгалужений полісахарид без фіксованої довжини, від якої залежить молекулярна маса препарату [16]. У свою чергу, різна молекулярна маса препаратів біополімерної природи може впливати на їхню біодоступність, кумулятивні властивості, виведення та ін. Наша увага в даній частині комплексу досліджень, присвячених токсичності нового генеричного лікарського препарату хондроїтину сульфату натрію «Драстоп», прикута до вивчення його гепатотоксичності, що обумовлено не лише протоколом досліджень, але і повідомленнями про гепатотоксичну дію інших хондропротекторів. Так, показано, що дієтична добавка, яка містить глюкозамін і хондроїтин сульфат, в терапевтичній дозі у людей може викликати гостре ураження печінки, яке за клінікою схоже з аутоімунними гепатитами [17]. В роботі Cerda et al. [18] зроблено аналіз наявних на 2013 рік робіт щодо гепатотоксичності хондропротекторів та наголошується на необхідності належної уваги до даного питання.

Мета роботи. Оцінка підгострої токсичності генеричного хондроїтину сульфату натрію (ХСН) («Драстоп», виробництва «World

ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ

Medicine”, Великобританія) за показниками морфо-функціонального стану печінки у щурів та кролів.

Матеріали і методи. Експерименти проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей [19], відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [20] та згідно з етичними нормами і правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Academy Press, Washington DC, 1996) [21].

Дослідження виконані на 80 білих лабораторних щурах лінії Wistar масою 180–260 г та 24 безпородних кролях масою 3,0–3,5 кг.

Щури були розділені на 4 групи. Кожна група, яка складалась із 20 тварин, включала 10 самців і 10 самок. Щури першої групи слугували контролем. Їм упродовж 14-ти днів один раз на добу внутрішньом'язово (в/м) вводили воду для ін'єкцій. Щурам другої, третьої і четвертої груп упродовж 14 днів один раз на добу в/м вводили «Драстоп» (виробництва “World Medicine”, Великобританія) відповідно в дозах 200 мг/кг (1/5 LD₀), 600 мг/кг (3/5 LD₀) та 1000 мг/кг (LD₀ – максимально переносима доза), який був розчинений у воді для ін'єкцій (100 мг/мл).

Кролі були розділені на 3 групи, кожна з яких складалась із 8 кролів і включала 4 самці і 4 самки. Згідно з рекомендаціями щодо максимальних об'ємів рідких препаратів при в/м введенні кролям допустимий об'єм розчину «Драстоп» при 14-ти добовому введенні становив 2 мл/кг. Таким чином, у перерахунку на хондроїтин сульфат максимально допустима доза «Драстоп» становила 200 мг/кг, що в 5 разів менше максимально допустимої дози даного хондропротектора для щурів. Другою дозою для вивчення підгострої токсичності була вибрана доза 100 мг/кг. «Драстоп» у дозі 100 мг/кг і воду для ін'єкцій вводили з розрахунку 1 мл/кг. Кролі першої групи слугували контролем. Їм упродовж 14-ти днів один раз на добу в/м вводили воду для ін'єкцій (1 мл/кг). Кролям другої і третьої груп упродовж 14 днів один раз на добу в/м вводили «Драстоп» відповідно в дозах 100 мг/кг (1/2 LD₀) і 200 мг/кг (LD₀), який був розчинений у воді для ін'єкцій (1 мл/кг).

Тварин умертвляли шляхом цервікальної дислокації на 15-й день після початку введення води або «Драстопу». Після цього тварин розтинали і здійснювали макроскопічне обстеження та опис внутрішніх органів. Шматочки печінки тварин розміром 1х1х1см фіксували 10% нейтральним розчином формаліну впродовж 1–2 діб, після чого зневоднювали у спир-

тах зростаючої концентрації. Після фіксації і зневоднення отримані зразки заливали в парафін за класичною методикою [22]. З отриманих парафінових блоків на роторному мікроскопі виготовляли зрізи товщиною 5–7 мкм, після чого їх забарвлювали гематоксилін-еозинном. Гістологічні препарати аналізували при збільшенні мікроскопа х100 і х400. Кольорові мікрофотографії отримували за допомогою цифрової фотокамери OlympusC-5050 Zoom і мікроскопа OlympusBX-41.

Функціональний стан печінки оцінювали за показниками біохімії крові: в сироватці крові визначали вміст загального білка і альбуміну, вміст холестерину і білірубину, активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатаміно-трансферази (АсАТ); гама-глутаміламіно-трансферази (ГГТ); ЛФ – лужної фосфатази (ЛФ) за допомогою тест-наборів фірми “Global Scientific” (США).

Порівняння різниці між контрольними і дослідними показниками проводили за допомогою t-критерія Стьюдента для незалежних вибірок.

Результати та обговорення. У результаті проведених досліджень показано, що 14-ти денне введення щурам хондропротектора «Драстоп» у дозі 200 мг/кг не спричинило змін у біохімічних показниках крові, які характеризують функціональний стан печінки (табл. 1).

У групі щурів, яким упродовж 14-ти днів вводили «Драстоп» у дозі 600 мг/кг, спостерігалося збільшення активностей АлАТ і АсАТ у самців на 18,7% (p<0,05) та 22,8% (p<0,05) відповідно. У самок активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові зростали на 8,7% (p<0,05) і 13,4% (p<0,05) відповідно (табл. 1). Зростання активності ферментів у сироватці крові, можливо, є наслідком пошкодження гепатоцитів, а також результатом індукції активності мікросомальних ферментів [23, 24].

Зростання дози «Драстопу» до 1000 мг/кг спричинило більш виразний цитоліз гепатоцитів: активності АлАТ і АсАТ в сироватці крові самців зростали на 33,4% (p<0,05) та 52,0% (p<0,05), а у самок – на 23,5% (p<0,05) і 29,1% (p<0,05) відповідно. Одержані дані свідчать про значний рівень активності цитолітичних процесів і відображають токсичний ефект великої дози препарату на печінку.

Введення щурам упродовж 14 діб хондропротектора «Драстоп» у дозі 1000 мг/кг приводило до розвитку печінкового холестазу, про що свідчать маркери печінкового холестазу [25], а саме: збільшення рівня білірубину в сироватці крові самців на 62,1% (p<0,05) і самок на 14,6% (p<0,05) та зростання активності лужної фосфатази у самців на 14,2% (p<0,05) і самок на 15,9% (p<0,05).

ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ

Таблиця 1

Біохімічні показники крові щурів, які характеризують функціональний стан печінки, після 14 днів введення препарату «Драстоп»

| Показник | Стать | Контроль (вода для ін'єкцій) | Драстоп | | |
|-----------------------|-------|------------------------------------|------------|--------------|---------------|
| | | | 200 мг/кг | 600 мг/кг | 1000 мг/кг |
| Загальний білок, г/л | ♂ | 65,0±1,3 | 68,3±1,1 | 62,5±2,7 | 58,6±3,5*/# |
| | ♀ | 67,5±1,5 | 67,2±1,5 | 67,6±1,2 | 62,1±1,0*/# |
| АлАТ, МО/л | ♂ | 74,5±1,3 | 72,3±1,5 | 88,4±7,1*/# | 99,4±9,6*/# |
| | ♀ | 71,6±1,0 | 73,4±0,7 | 77,8±2,3* | 88,4±2,6*/# |
| АсАТ, МО/л | ♂ | 188,5±10,6 | 195,4±12,2 | 231,4±22,0* | 286,5±36,5*/# |
| | ♀ | 194,6±11,2 | 190,4±13,2 | 220,6±7,6*/# | 251,3±24,3*/# |
| Холестерин, ммоль/л | ♂ | 1,66±0,02 | 1,65±0,03 | 1,64±0,03 | 1,58±0,04 |
| | ♀ | 1,62±0,03 | 1,61±0,03 | 1,59±0,02 | 1,63±0,03 |
| Білірубін, мкмоль/л | ♂ | 0,95±0,02 | 0,91±0,03 | 1,20±0,20 | 1,54±0,28*/# |
| | ♀ | 0,89±0,03 | 0,91±0,03 | 0,92±0,03 | 1,02±0,05*/# |
| Альбумін, г/л | ♂ | 35,4±0,9 | 34,5±1,2 | 34,0±0,9 | 30,5±1,3* |
| | ♀ | 36,8±0,6 | 36,5±0,8 | 33,9±0,9 | 31,0±1,1*/# |
| ГГТ, МО/л | ♂ | 1,41±0,02 | 1,42±0,02 | 1,43±0,03 | 1,44±0,02 |
| | ♀ | 1,42±0,02 | 1,40±0,01 | 1,41±0,02 | 1,39±0,01 |
| Лужна фосфатаза, МО/л | ♂ | 233,6±7,9 | 224,3±11,2 | 241,2±13,1 | 266,8±21,8*/# |
| | ♀ | 238,3±8,2 | 227,1±10,4 | 252,2±14,1 | 276,1±19,3*/# |

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; # - $p < 0,05$ у порівнянні з групою щурів, яким вводили Драстоп у дозі 200 мг/кг; АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза; ГГТ – гама-глутаміламінотрансфераза.

У літературі є посилання на те, що в поодиноких випадках хондропротектори (глюкозамін і хондроїтин сульфат) у терапевтичних дозах спричиняють розвиток гепатиту, що проявляється у зростанні рівня трансаміназ та білірубину в сироватці крові пацієнтів [17]. Проте в наших дослідженнях ознаки гепатотоксичного ефекту хондроїтин сульфату натрію проявлялися в дозі 600 мг/кг, яка в 200 разів перевищувала терапевтичну дозу (3 мг/кг) препарату. Виражений токсичний вплив «Драстопу» на печінку ми реєстрували при його введенні щурам у максимально переносимій дозі (1000 мг/кг). Отже, ми можемо стверджувати про достатньо широкий діапазон терапевтичних доз «Драстопу».

За умов введення щурам «Драстопу» в дозі 1000 мг/кг загальний вміст білка в сироватці крові зменшувався у самців на 9,8% ($p < 0,05$) і самок на 8,0% ($p < 0,05$). Одночасно в сироватці крові реєструвалося зменшення рівня альбуміну у самців на 13,8% ($p < 0,05$) і самок на 15,8% ($p < 0,05$) (табл. 1). Одержані дані слугують доказом зниження білок синтезуючої функції

печінки на тлі введення максимально переносимої дози «Драстопу».

Активність ГГТ і вміст холестерину в сироватці крові щурів не змінювались за дії усіх досліджуваних доз «Драстопу» (табл. 1).

У групах щурів, яким вводили «Драстоп» у дозах 600 і 1000 мг/кг, починаючи з 5-ї доби спостерігалась передчасна загибель тварин. Загиблі тварини мали скуйовджену, тьмяну шерсть, виразки і розчухи в місці введення препарату. Температура тіла цих тварин була зниженою (32–34°C). Патологій внутрішніх органів виявлено не було. Винятком була лише печінка, яка була збільшена на 25,4% ($p < 0,05$) у порівнянні з середнім показником відносної маси цього органа у контрольних щурів, що може свідчити про токсичний ефект «Драстопу» у великих дозах на печінку.

Макроскопічні обстеження показали, що печінка щурів контрольної групи і груп тварин, яким вводили «Драстоп» в дозах 200 і 600 мг/кг, відповідала нормі. Величина і форма печінки не були зміненими. Вона була розділена на

ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ

4 долі, краї яких не були заокруглими. Поверхня печінки гладенька, без новоутворень і вузлів, капсула тонка, прозора, не напружена, паренхіма органа мала червоно-коричневий колір і помірно щільну консистенцію. Печінка тварин, яким вводили «Драстоп» у дозі 1000 мг/кг, була дещо збільшена в розмірі, пухкої консистенції та неоднорідного забарвлення. Відносна маса печінки у щурів зростала лише після 14-ти діб введення «Драстопу» в дозі 1000 мг/кг: у самців збільшена на 9,5% ($p < 0,05$), а у самок – на 14,8 ($p < 0,05$).

У результаті морфологічних досліджень (рис.1) встановлено, що в контрольній групі щурів, яким упродовж 14-ти діб щоденно в/м вводили воду для ін'єкцій, та в групі щурів, яким протягом такого ж терміну в/м вводили «Драстоп» у дозі 200 мг/кг, патологічних змін у печінці не виявлено. При збільшенні дози препарату до 600 мг/кг у деяких гепатоцитах була помітна вакуолізація цитоплазми, що свідчить

про незначну дистрофію. Слід зазначити, що ранні дистрофічні зміни в гепатоцитах є зворотними. За умов введення даної дози «Драстопу» в паренхімі печінки з'явилися ознаки жирової і зернистої дистрофії, спостерігається набухання гепатоцитів і купферівських клітин. Трабекулярний малюнок був нечітким, а також були помітні вогнищеві розширення міжтрабекулярних щілин. Міждолькові артерії наповнені кров'ю.

При введенні препарату в дозі 1000 мг/кг у всіх випадках (рис.1) відзначено виражену зернисту дистрофію печінки з повним руйнуванням цитоплазми (частина клітин виглядає оптично порожніми); виявлено некроз гепатоцитів (руйнування ядра – каріорексис; відсутність ядра в частині клітин). У двох випадках була знайдена вогнищева дрібно-середньокрапельня жирова дистрофія гепатоцитів. Також у частині випадків зустрічалися вогнищеві помірні інфільтрати з лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів, що свідчить про меди-

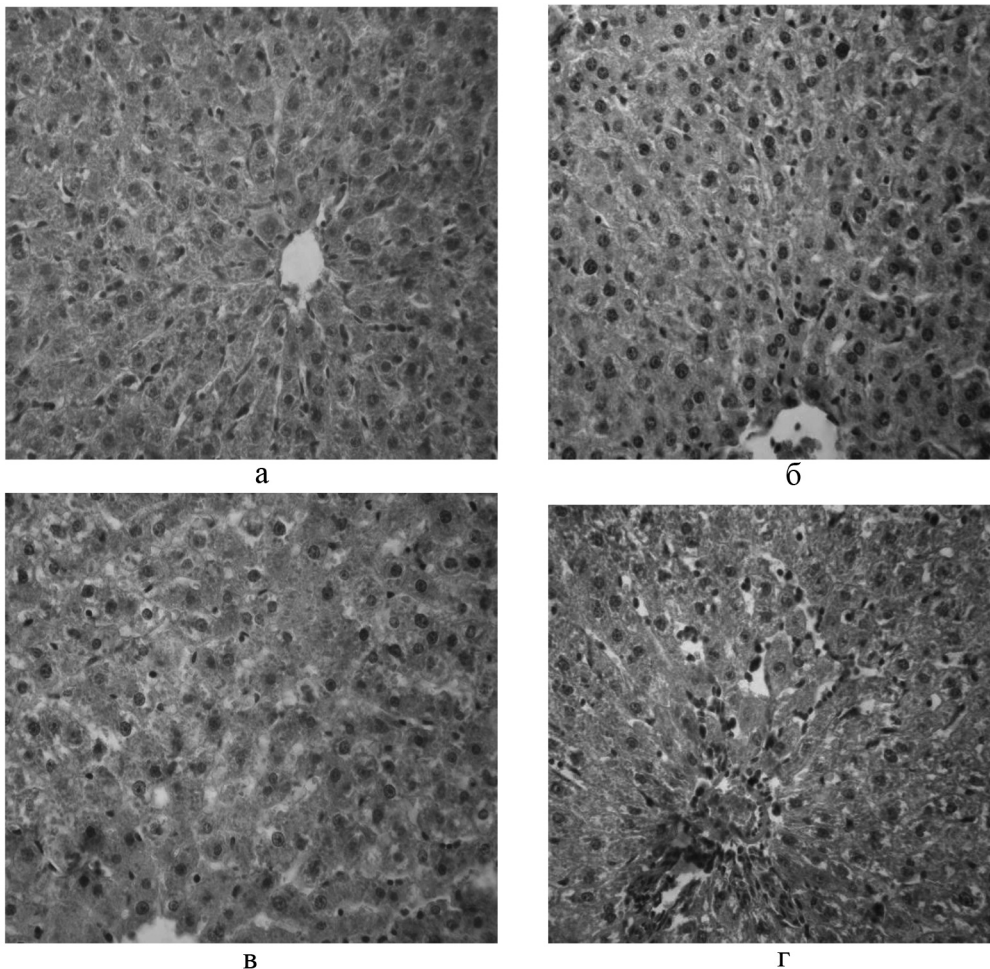


Рис.1. Мікрофотографії морфологічних досліджень печінки щурів. Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 600$.

А) Контрольна група

Б) Підгостре введення «Драстопу» в дозі 200мг/кг.

В) Підгостре введення «Драстопу» в дозі 600мг/кг.

Г) Підгостре введення «Драстопу» в дозі 1000мг/кг.

ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ

каментозний гепатит. Виявлені патологічні зміни в печінці шурів були виражені у самців і самок однаковою мірою.

Таким чином, морфологічні дослідження підтвердили наші висновки щодо змін у функціональному стані печінки, які були зроблені на основі аналізу біохімічних показників крові шурів після 14 днів введення препарату «Драстоп».

Введення кролям упродовж 14 днів хондропротектора «Драстоп» у дозі 100 мг/кг не впливало на біохімічні показники крові, які характеризують функціональний стан печінки (табл. 2). При збільшенні щоденної дози Драстопу до 200 мг/кг через добу після останнього введення препарату активність АлАТ зростала у самців і самок на 52,9% ($p < 0,05$) і 49,7% ($p < 0,05$) відповідно. При цьому активність АсАТ збільшувалась на 40,9% ($p < 0,05$) у самців та 25,8% ($p < 0,05$).

На відміну від шурів, у яких «Драстоп» в усіх досліджуваних дозах не впливав на активність ГГТ, у кролів за умов 14-ти денного введення даного хондропротектора в дозі 200 мг/кг

активність ГГТ зростала у самців на 14,3% ($p < 0,05$), а у самок на 21,0% ($p < 0,05$). Також у самок даної групи кролів на 18,2% ($p < 0,05$) зростав вміст холестерину в сироватці крові. Всі інші досліджувані показники не зазнавали достовірних змін.

Макроскопічні обстеження показали, що печінка кролів контрольної групи і групи тварин, яким вводили «Драстоп» у дозі 100 мг/кг, відповідала нормі. У кролів, яким вводили препарат в дозі 200 мг/кг, печінка була дещо збільшеною в розмірах, а у деяких кролів вона мала неоднорідне забарвлення. Відносна маса печінки у кролів збільшувалась лише у самців після 14-ти денного введення «Драстопу» в дозі 200 мг/кг на 14,3% ($p < 0,05$).

Морфологічні дослідження (рис. 2) показали: щоденне упродовж 14-ти діб введення кролям «Драстопу» в дозі 100 мг/кг не спричиняло патологічних змін у печінці, рисунок тканини печінки зберігався. Але за такої ж схеми введення «Драстопу» в дозі 200 мг/кг спричиняло незначне розширення міжтрабекулярних щілин. У гепатоцитах були помітні жирові

Таблиця 2

Біохімічні показники крові кролів, які характеризують функціональний стан печінки, після 14 днів введення препарату «Драстоп»

| Показник | Стать | Контроль (після 14 діб) | Драстоп | |
|-----------------------|-------|----------------------------|-----------|--------------|
| | | | 100 мг/кг | 200 мг/кг |
| Загальний білок, г/л | ♂ | 47,5±1,0 | 45,8±3,4 | 47,5±1,8 |
| | ♀ | 47,9±1,2 | 47,8±1,5 | 46,1±1,2 |
| АлАТ, МО/л | ♂ | 54,8±3,5 | 53,8±3,7 | 83,8±3,71*/# |
| | ♀ | 59,0±3,9 | 56,0±3,8 | 88,3±3,9*/# |
| АсАТ, МО/л | ♂ | 35,0±3,5 | 35,8±3,1 | 49,3±3,1*/# |
| | ♀ | 36,8±1,7 | 36,3±2,8 | 46,3±4,0*/# |
| Холестерин, ммоль/л | ♂ | 1,9±0,2 | 2,0±0,1 | 2,0±0,1 |
| | ♀ | 2,2±0,2 | 2,1±0,2 | 2,6±0,1*/# |
| Білірубін, мкмоль/л | ♂ | 0,8±0,1 | 0,8±0,1 | 0,8±0,1 |
| | ♀ | 1,1±0,2 | 0,9±0,1 | 1,0±0,1 |
| Альбумін, г/л | ♂ | 37,0±1,6 | 39,0±1,2 | 39,0±1,5 |
| | ♀ | 35,3±1,7 | 34,5±1,3 | 32,0±2,1 |
| ГГТ, МО/л | ♂ | 6,3±0,3 | 6,8±0,5 | 7,2±0,3* |
| | ♀ | 6,2±0,4 | 6,0±0,2 | 7,5±0,4*/# |
| Лужна фосфатаза, МО/л | ♂ | 98,8±4,7 | 104,8±6,3 | 99,5±5,6 |
| | ♀ | 103,3±3,3 | 98,3±1,6 | 97,3±1,9 |

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; # - $p < 0,05$ у порівнянні з групою кролів, яким вводили Драстоп в дозі 100 мг/кг; АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатмінотрансфераза; ГГТ – гама-глутаміламінотрансфераза.

ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ

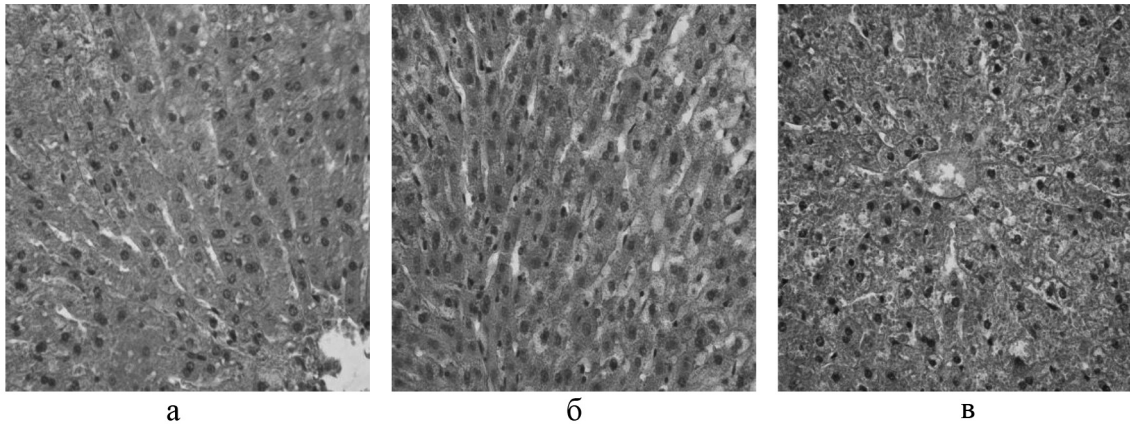


Рис. 2. Мікрофотографії морфологічних досліджень печінки кролів.
Забарвлення: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 400$.

- А) Контрольна група.
Б) Підостре введення «Драстопу» в дозі 100мг/кг.
В) Підостре введення «Драстопу» в дозі 200мг/кг.

краплі, які відтісняли ядро до периферії клітин. В окремих гепатоцитах була виявлена зерниста дистрофія, ядра нерідко були гіперхромними. Клітини Купфера іноді були набухлими.

Отже, патоморфологічні дослідження тканини печінки кролів підтвердили наявність змін у її функціональному стані при вивченні підгострої токсичності «Драстопу» в дозі 200 мг/кг.

Одержані дані свідчать, що «Драстоп» у щурів у дозі 200 мг/кг та кролів у дозі 100 мг/кг за умов 14-ти денного введення не чинив небажаного впливу на морфо-функціональний стан печінки, що у 66,6 раза та 33,3 раза відповідно перевищувало терапевтичну дозу препарату, яка дорівнює 3 мг/кг. У щурів «Драстоп» у дозі 600 мг/кг за такої ж тривалості введення справляв незначну, за морфологічними ознаками, зворотну гепатотоксичну дію. І лише максимально переносимі дози «Драстопу» (у щурів 1000 мг/кг, у кролів 200 мг/кг) спричиняли виражені морфологічні та функціональні зміни в печінці.

Висновки

1. Доведено, що новий генеричний хондропротектор «Драстоп» за умов 14-ти денного введення щурам у дозі 200 мг/кг та кролям у дозі 100 мг/кг не чинить будь-якого небажаного впливу на морфо-функціональний стан печінки.

2. У щурів «Драстоп» у дозі 600 мг/кг за такої ж тривалості введення справляв незначну, за морфологічними ознаками, зворотну гепатотоксичну дію.

3. Максимально переносимі дози «Драстопу» (у щурів 1000 мг/кг, у кролів 200 мг/кг) спричиняли виражену гепатотоксичну дію, що проявлялось у морфологічних та функціональних змінах у печінці.

4. Зважаючи на те, що терапевтична доза «Драстопу» становить 3 мг/кг, одержані результати свідчать про високий рівень безпеки препарату, що вигідно доповнює його фармакологічну характеристику як ефективного та безпечного хондропротектора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Перспективы комбинированной хондропротекторной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Артра у больных гонартрозом/ Л.И.Алексеева, Н.В.Чичасова, Л.И.Беневоленская [и др.] // Науч.-практич. ревматол. – 2004. – Т. 4. – С. 77–79.
2. Коваленко В.М. Остеоартроз. Практична настанова / В.М.Коваленко, О.П.Борткевич. – 3-тє вид., допов., зі змінами. – К.: МОПОН, 2010. – 608 с.
3. Gabriel Sh.E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases / Sh.E.Gabriel, K.Michaud // J. Arthr. Res. Ther. – 2009. – V. 11. – P. 229.
4. Свінціцький А.С. Особливості лікування хворих на остеоартроз з поєднаною артеріальною гіпертензією/ А.С. Свінціцький, А.В. Мороз // Літопис травматології та ортопедії. – 2013. – № 1–2. – С. 139–143.
5. Остеоартроз в практике врача–терапевта / А.Л.Верткин [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2008. – №7. – С. 478–480.
6. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidencebased, expert consensus guidelines / W.Zhang [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2008. – V. 16. – P. 137–162.
7. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M.C.Hochberg, R.D.Altman, K.T. April [et al.] // Arthritis Care Res. – 2012. – V. 64. – P. 465–474.
8. Effects of suberoylanilide hydroxamic acid on rat cytochrome P450 enzymeactivities / K.Lin, Q.Zhang, Z.Liu [etal.] // International journal of clinical and experimental pathology. – 2015. – V. 8 (5). – P. 5584–5590.
9. Stanos S.P. Osteoarthritis guidelines: a progressive role for topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S.P. Stanos // J. Multidiscip. Healthc. – 2013. – V. 6. – P. 133–137.

ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ

10. Luo X. Estimates and patterns of direct health care expenditures among individuals with back pain in the United States /X.Luo, R. Pietrobon [et al.] // Spine. –2004. –Vol. 29. – P. 79–86.
11. Moskowitz R.W. Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management /R.W.Moskowitz, V.M.Goldberg, M.C.Hochberg. – 2007. – 528 p.
12. Reumatologia. Wielka Interna. Tom 9 / Pod red. Mariusza Puszczewicza. – Warszawa: Medical Tribune Polska, 2012. – 560 s.
13. Борткевич О.П. Ефективність препарату Піаскледин® 300 у лікуванні пацієнтів з остеоартрозом: доведено в дослідженнях, підтверджено європейською практикою / О.П. Борткевич// Український ревматологічний журнал. – 2015. – № 1(59).– С. 61–65.
14. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGFbeta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid / L. Altinel, Z.K. Saritas, K.C.Kose [et al.] //Tohoku J. Exp.Med.–2007.–№211(2).–P.181–186.
15. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifia on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13 / C.Boileau, J. Martel-Pelletier, J. Caron [et al.] // Arthritis Res. Therapy.–2009.–V.11.–P. 41.
16. Проценко Г.О. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз / Г.О. Проценко // Український ревматологічний журнал. – 2009. – № 3 (37). – С. 91–95.
17. Drug-induced acute liver injury mimicking autoimmune hepatitis after intake of dietary supplements containing glucosamine and chondroitin sulfate /J.VonFelden, M. Montani., K.Kessebohm [et al.] // Int J Clin Pharmacol Ther. – 2013. – V. 51, № 3. – P. 219–223.
18. Cerda C. Hepatotoxicity associated with glucosamine and chondroitin sulfate in patients with chronic liver disease/ C.Cerda, M. Bruguera, A. París// World Journal of Gastroenterology. – 2013. – V. 19, № 32. – P. 5381–5384.
19. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act. / H. Rozemond// Vet. Q. – 1986. – V. 8, № 4. – P. 346–349.
20. Про захист тварин від жорстокого поводження // Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – P. 230.
21. LifeSciences C.I. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals // Laboratory Animals. – 1996. – V. 66, № 4. – 248 p.
22. Меркулов А.Б. Курс патогистологической техники / А.Б. Меркулов. – Л.: Медицина, 1969. – 237 с.
23. Бабак О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // Суч. гастроентер. – 2006. - № 6 (32). – С. 4–8
24. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
25. Giboney P.T. Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient / P.T. Giboney// AmFamPhysician. – 2005. – V. 71. – P. 1105–1110.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА НАТРИЯ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У КРЫС И КРОЛИКОВ

О. Короткий, А. Воейков, Т. Фалалева, Т. Береговая, Л. Остапченко

РЕЗЮМЕ. В работе оценена подострая токсичность генерического лекарственного препарата хондроитина сульфата натрия («Драстоп», производства «World Medicine», Великобритания) по показателям морфо-функционального состояния печени. Доказано, что Драстоп в условиях 14-ти дневного введения крысам в дозе 200 мг/кг и кроликам в дозе 100 мг/кг не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на морфо-функциональное состояние печени. Принимая во внимание данные о том, что терапевтическая доза Драстоп составляет 3 мг/кг, полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне безопасности препарата.

Ключевые слова: Драстоп, морфо-функциональное состояние печени.

THE INVESTIGATION OF SUBACUTE TOXICITY CHONDROITIN SULFATE IN TERMS OF MORPHO-FUNCTIONAL STATE OF THE LIVER IN RATS AND RABBITS

O. Korotkyi, A. Voyeykov, T. Falalyeyeva, T. Beregova, L. Ostapchenko

SUMMARY. In work it was evaluated the subacute toxicity of generic drug sodium chondroitin sulfate («Drastop», production of «World Medicine», UK) on indicators of morfo-functional state of the liver. It proved that Drastop in conditions of 14-day administration to rats at the dose of 200 mg/kg and rabbits at the dose 100 mg/kg did not exert any adverse influence on the morphological and functional state of the liver. Taking into account the data that therapeutic dose Drastop is 3 mg/kg, the obtained results indicate a high level of safety of this drug.

Key words: Drastop, morfo-functional state of the liver.

Надійшла до редакції 24.03.2016 р.