

ВИВЧЕННЯ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТАБЛЕТОК “СПІРУМЕЛ” У ГОСТРОМУ ТА ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

Л.В.Яковлева, Д.Ю.Матвієнко, Н.С.Чорна

Національна фармацевтична академія України

Ключові слова: адаптогени; спірумел; експериментальне вивчення; токсичні властивості (гостра та хронічна токсичність)

Проведено експериментальне дослідження таблеток “Спірумел” — комбінованого препарату мікродорості Spirulina platensis та сублімованого меду. Вивчена гостра токсичність та токсичні властивості препарату при тривалому вживанні на щурах. ЛД₅₀ препарату при пероральному введенні щурам становила 9080 (8270:9900) мг/кг (за методом Т.В.Пастушенко) та 8780 (8417:9143) мг/кг (за методом В.Б.Прозоровського). Проведені біохімічні та фізіологічні дослідження дозволили встановити відсутність значного токсичного впливу таблеток “Спірумел” на функції життєво важливих органів та систем організму щурів у дозах 214,8 мг/кг та 1073,9 мг/кг. Одержані результати дають можливість рекомендувати “Спірумел” для клінічних випробувань та подальшого впровадження препарату в медичну практику та промислове виробництво.

Адаптогени стимулюють захисні сили організму людини, тим самим збільшуючи працездатність та опірність до несприятливих факторів навколишнього середовища. Ці препарати широко застосовуються в різних галузях людської діяльності і в медицині [11].

В Національній фармацевтичній академії України створений новий препарат з мікродорості Spirulina platensis та сублімованого меду, названий “Спірумел”. Маючи багатий, добре збалансований набір біологічно активних сполук (білків, вуглеводів, вітамінів, макро- і мікро-елементів та ін.), спіруліна і мед є потужними адаптогенами природного походження. Препаратові властиві актопротекторний та мембраностабілізуючий ефекти.

Метою даної роботи стало вивчення гострої токсичності та параметрів токсикодинаміки таблеток “Спірумел” у хронічному експерименті.

Матеріали та методи

Дослідження проводили в ЦНДЛ Національної фармацевтичної ака-

демії України. Гостру токсичність таблеток “Спірумел” встановлювали на щурах за експрес-методом Т.В. Пастушенко та методом найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальностей за В.Б.Прозоровським [6].

Хронічну токсичність таблеток “Спірумел” досліджували на щурах у дозах 214,8 мг/кг (умовнотерапевтична доза (УТД), що була виявлена на моделі плавання мишей за методом G.F.Kiplinger [10], та перерахована для щурів із застосуванням коефіцієнта видової стійкості за методом Ю.Р.Риболвлева та 1073,9 мг/кг (5УТД).

Тривалість дослідження токсичних ефектів лікарського препарату обумовлена терміном його застосування в клініці (14-30 днів). Внаслідок цього всі показники вивчали в динаміці до початку досліду, через 1 та 4 місяці. Вибір показників для оцінки загальнотоксичної дії спірумелу на організм у хронічному експерименті проводили згідно з поставленою метою: оцінити ступінь уражувачої дії препарату при тривалому введенні, а також виявити най-

більш чутливі до нього органи та системи.

Як інтегральний показник загального стану експериментальних тварин реєстрували масу тіла в динаміці (щотижня) [14]. Дослідження морфологічного складу периферичної крові включало визначення кількості гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, підрахунок лейкоцитарної формули [3]. Для оцінки функціонального стану печінки визначали загальний білок сироватки крові біуретовим методом, білкові фракції — методом електрофоретичного поділу на плівках з ацетатцелюлози [3]. З метою поглибленої характеристики активності синтетичних процесів у печінці враховували час зсідання крові як інтегральний показник гемокоагуляції, вміст фібриногену та протромбіновий час [6]. Ферментосинтетичну функцію печінки оцінювали за активністю аланін- та аспартатамінотрансфераз, церулоплазміну [3]. Стан монооксигеназної системи печінки визначали за тривалістю медикаментозного сну [2]. Функціональний стан нирок досліджували за допомогою комплексу методів, які дозволяють оцінити кон-

Таблиця 1.1

Показники функціонального стану ЦНС щурів-самців, що одержували таблетки "Спірумел" у дозах 214,8 та 1073,9 мг/кг

Показник		Строки дослідження	Контроль		Таблетки "Спірумел"			
					214,8 мг/кг		1073,9 мг/кг	
			п	X±Sx	п	x±Sx	п	x±Sx
Рухова активність	Кількість пересічень	Вихідні дані	6	35,83±6,77				
		1 міс.	6	36,00±4,30	6	20,50±2,59*	6	32,00±5,70
		4 міс.	8	27,63±3,74	8	26,88±2,68	8	31,29±2,88
Орієнтувально-дослідна активність	Кількість вертикальних стопок	Вихідні дані	6	1,83±0,65				
		1 міс.	6	3,83±0,48	6	2,50±0,62	6	4,83±1,11
		4 міс.	8	5,38±0,82	8	6,25±0,80	8	5,00±0,69
	Кількість заглядань у нірки	Вихідні дані	6	4,00±0,73				
		1 міс.	6	6,00±1,03	6	2,33±0,56*	6	5,33±2,17
		4 міс.	8	7,50±1,64	8	3,88±0,40*	8	4,86±1,35
Емоційна реактивність	Кількість дефекацій	Вихідні дані	6	1,33±0,71				
		1 міс.	6	0,00	6	1,17±0,60	6	2,50±1,17
		4 міс.	8	0,13±0,13	8	0,38±0,26	8	2,14±0,70*
	Кількість уринацій	Вихідні дані	6	0,00				
		1 міс.	6	0,00	6	0,50±0,50	6	0,50±0,50
		4 міс.	8	0,00	8	0,00	8	0,57±0,57
	Кількість умивань	Вихідні дані	6	0,50±0,50				
		1 міс.	6	0,17±0,17	6	0,83±0,48	6	0,67±0,42
		4 міс.	8	2,38±0,26	8	1,25±0,16*	8	0,43±0,20*
Сума видів активності	Вихідні дані	6	43,50±8,55					
	1 міс.	6	46,00±5,23	6	27,83±3,26*	6	44,83±7,76	
	4 міс.	8	43,00±5,34	8	38,62±3,67	8	44,29±2,78	

Примітки: 1) * — відхилення вірогідне відносно контролю, $P < 0,05$; 2) п — кількість тварин у групі.

центраційну, реабсорбційну та азотовидільну функції. Визначали діурез з водним навантаженням, рН і відносну щільність сечі, рівень сечовини та хлоридів у сечі та в сироватці. Критеріями впливу спірумелу на вуглеводний та ліпідний обмін служили показники рівня глюкози, холестерину та загальних ліпідів сироватки крові [7, 12]. Вплив таблеток "Спірумел" на серцево-судинну систему визначали за показниками електрокардіограми [1]. Вивчення функціонального стану центральної нервової системи проводили методом "відкритого майданчика".

Після закінчення експерименту тварин забивали методом декапітації, вилучали та зважували їх внутрішні органи, розраховували масові коефіцієнти. Статистичну обробку одержаних резуль-

татів проведено з використанням t-критерію Ст'юдента.

Результати та їх обговорення

ЛД₅₀ таблеток "Спірумел" на щурах при пероральному введенні становила 9080 (8270: 9900) мг/кг (за методом Т.В.Пастушенко) та 8780 (8417:9143) мг/кг (за методом В.Б.Прозоровського). Одержані результати дослідження гострої токсичності за цими двома методами знаходяться у межах одного інтервалу доз, що свідчить про адекватність застосованих методів. Згідно з класифікацією К.К.Сидорова таблетки "Спірумел" відносяться до класу практично нетоксичних сполук ($5001 < \text{ЛД}_{50} < 15000$ мг/кг).

У період експерименту з вивчення хронічної токсичності пре-

парату тварини були активні, в доброму стані, охоче приймали їжу.

Результати дослідження впливу спірумелу на функціональний стан ЦНС у тесті "відкритого майданчика" дозволили встановити наявність заспокійливого ефекту препарату в дозі 214,8 мг/кг. Під впливом дози 214,8 мг/кг на протязі 1-го місяця у щурів-самців спостерігалось вірогідне зниження рухової та орієнтувально-дослідної активності, що відбилось на інтегральному показникові. Через 4 місяці після введення меншої дози спірумелу у щурів-самців спостерігалось вірогідне зниження орієнтувально-дослідної активності та емоційної реактивності, а при впливі більшої дози — коливання показників емоційної реактивності у бік підвищення

Таблиця 1.2

**Показники функціонального стану ЦНС щурів-самок, що одержували таблетки
“Спірумел” у дозах 214,8 та 1073,9 мг/кг**

Показник		Строки дослідження	Контроль		Таблетки “Спірумел”			
					214,8 мг/кг		1073,9 мг/кг	
			n	x±Sx	n	X±Sx	n	x±Sx
Рухова активність	Кількість пересічень	Вихідні дані	6	44,17±6,56				
		1 міс.	6	32,33±4,90	6	27,80±5,22	6	25,67±1,58*
		4 міс.	8	28,00±2,75	8	25,13±3,80	8	27,00±1,69
Орієнтуваль-но-дослідна активність	Кількість вертикальних стопок	Вихідні дані	6	3,67±0,99				
		1 міс.	6	3,67±0,67	6	3,20±1,35	6	3,00±1,15
		4 міс.	8	4,50±0,63	8	4,50±1,07	8	7,13±1,27
	Кількість заглядань у нірки	Вихідні дані	6	5,17±0,98				
		1 міс.	6	6,17±1,11	6	5,40±1,03	6	4,83±0,70
		4 міс.	8	5,50±0,63	8	4,88±0,77	8	5,00±0,87
Емоційна ре-активність	Кількість дефекацій	Вихідні дані	6	0,33±0,33				
		1 міс.	6	0,67±0,67	6	1,40±0,60	6	1,17±0,65
		4 міс.	8	0,50±0,38	8	0,13±0,13	8	1,00±0,60
	Кількість уринацій	Вихідні дані	6	0,00				
		1 міс.	6	0,33±0,33	6	0,00	6	0,17±0,17
		4 міс.	8	0,13±0,13	8	0,00	8	0,25±0,16
	Кількість умивань	Вихідні дані	6	1,00±0,26				
		1 міс.	6	1,33±0,76	6	1,00±0,63	6	0,83±0,40
		4 міс.	8	1,38±0,38	8	1,63±0,46	8	1,13±0,44
Сума видів активності		Вихідні дані	6	54,33±7,71				
		1 міс.	6	44,50±6,22	6	39,80±7,79	6	35,67±2,88
		4 міс.	8	40,00±2,56	8	36,00±5,62	8	43,13±5,64

Примітки: 1) * — відхилення вірогідне відносно контролю, $p < 0,05$; 2) n — кількість тварин у групі.

кількості дефекацій та зниження кількості умивань, що носило вірогідний характер, однак на інтегральний показник ці зміни не вплинули (табл. 1.1). У щурів-самок після 1-го місяця вживання препарату в дозі 1073,9 мг/кг вірогідно знижувалась рухова активність (без зміни інтегрального показника) (табл. 1.2). Зазначені зміни у функціональному стані центральної нервової системи експериментальних тварин можуть бути наслідком фармакологічної дії меду, що входить до складу препарату [4].

Зміни коефіцієнтів маси внутрішніх органів під впливом спірумелу можуть служити інтегральною оцінкою загальнотрофічних процесів організму експериментальних тварин. Відсутність гіпертрофічних та деструктивних ефек-

тів препарату підтверджує ідентична динаміка вагових коефіцієнтів внутрішніх органів щурів, які одержували спірумел у дозах 214,8 мг/кг та 1073,9 мг/кг. Зареєстровані на протязі всього періоду експерименту окремі зміни відносної маси внутрішніх органів знаходяться в інтервалі фізіологічної норми [8] та не можуть розглядатись як результат токсичного впливу препарату.

Аналіз динаміки маси тіла експериментальних тварин на протязі 1-го та 4-х місяців дослідження показав, що в дослідних та в контрольних групах маса тіла тварин вірогідно підвищувалась до строку закінчення експерименту, що вказує на відсутність токсичного впливу дослідних таблеток у вивчених дозах на трофічні процеси.

Клінічний аналіз крові тварин показав, що рівень гемоглобіну, число еритроцитів та лейкоцитів, показники лейкограми не зазнавали суттєвих змін та знаходились у межах фізіологічних коливань, не пов'язаних з прийомом препарату.

Виконані дослідження з виявлення можливого гепатотоксичного ефекту таблеток “Спірумел” дозволили виявити, що функціональні показники в експериментальних тварин зберігались на рівні фізіологічної норми [8], що свідчить про відсутність уражувачої дії препарату на печінку при тривалому введенні.

Вплив спірумелу в більшій дозі на білковий обмін проявився у вірогідному підвищенні рівня загального білка у сироватці крові щурів-самців, які отримували пре-

Таблиця 2

Вплив таблеток "Спірумел" на білковий обмін щурів при тривалому вживанні у дозах 214,8 та 1073,9 мг/кг

Показники	Строки дослідження	Самці						Самки					
		контроль		таблетки "Спірумел"				контроль		таблетки "Спірумел"			
				214,8 мг/кг		1073,9 мг/кг				214,8 мг/кг		1073,9 мг/кг	
		п	x±Sx	п	x±Sx	п	x±Sx	п	x±Sx	п	x±Sx	п	x±Sx
Загальний білок, г/л	Вихідні дані	6	50,56±7,78					6	39,84±9,89				
	1 міс.	6	64,18±5,67	6	72,51±4,85	6	71,12±6,14	6	42,33±6,87	6	48,65±5,45	6	51,04±7,25
	4 міс.	8	67,45±1,59	8	75,34±3,35	8	80,24±4,11*	8	80,00±2,72	8	81,37±2,48	8	79,12±1,61
γ-глобуліни, %	Вихідні дані	6	10,43±1,53					6	11,93±1,96				
	1 міс.	6	10,83±0,70	6	14,60±1,21*	6	14,80±0,58*	6	11,60±1,25	6	15,20±0,58*	6	15,60±0,81*
	4 міс.	8	18,30±0,90	8	19,80±1,00	8	20,70±1,10	8	19,90±2,80	8	16,60±1,20	8	14,80±2,00

Примітки: 1) * — відхилення вірогідне відносно контролю, $P < 0,05$; 2) п — кількість тварин в групі.

парат на протязі 4-х місяців, а також у вірогідному підвищенні рівня γ-глобулінів у тварин обох статей в обох вивчених дозах на 1-му місяці експерименту (табл. 2). Ці зміни є наслідком імуностимулюючих властивостей спіруліни, складового компонента препарату [5, 13].

Результати досліджень реакції вуглеводного та ліпідного обмінів на тривале введення спірумелу виявляють відсутність токсичного впливу препарату у вивчених дозах [9].

Введення досліджуваних таблеток в обох дозах не чинило несприятливого впливу на функціональний стан нирок; зафіксовані на протязі всього терміну експерименту окремі зміни показників характеризують варіабельність фізіологічної норми [8]. Під-

твердженням нетоксичності препарату в досліджуваних дозах на концентраційну, реабсорбційну та азотовидільну функцію нирок є відсутність компенсаторної гіпертрофії органу. З боку серцево-судинної системи не виявлені патологічні зміни під впливом препарату. Функціональні показники зберегались на рівні фізіологічної норми у тварин обох статей [8].

ВИСНОВКИ

1. Проведені доклінічні дослідження показали, що результати вивчення гострої токсичності таблеток "Спірумел" за методами Т.В.Пастушенко та В.Б.Прозоровського знаходяться у межах одного інтервалу доз, а згідно з класифікацією К.К.Сидорова препарат відноситься до класу практично нетоксичних ($5001 < \text{ЛД}_{50} < 15000$ мг/кг).

2. Результати різнобічного дослідження впливу таблеток "Спірумел" на окремі органи і системи та організм у цілому у хронічному експерименті на щурах показали, що тривале вживання препарату у дозах 214,8 та 1073,9 мг/кг не впливає на функції життєво важливих органів, що підтверджується даними біохімічних та фізіологічних досліджень.

3. Зазначені зміни показників у тесті "відкритого майданчика" свідчать про наявність слабого заспокійливого ефекту препарату в дозі 214,8 мг/кг.

4. Відсутність незворотних токсичних проявів при тривалому вживанні умовно терапевтичної дози препарату та дози, що перевищує її у 5 разів, дозволяє рекомендувати препарат для клінічних випробувань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доцицин В.Л. Практичная електрокардиография. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1987. — С. 334.
2. Купраш Л.П., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Экспериментальное обоснование эффективности спирулины при токсическом поражении печени. В кн.: Спирулина и здоровье. — Николаев, 2000. — С. 34-42.
3. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 122, 178-180.
4. Омаров Ш.М. Целебные тайны продуктов пчеловодства. — Махачкала: Даг. кн. изд-во, 1997. — 328 с.
5. Перспективи спіруліни в біотехнологіях харчування. // Тез. Укр. науково-практ. конф. 17-18 березня 1997 р. — Вінниця: Вінницький держмедуніверситет, 1997. — 93 с.

6. Прозоровский В.Б. //Фармакол. и токсикол. — 1962. — №1. — С. 115-119.
7. Прохорова М.И., Пушкова З.Н. Большой практикум по углеводному обмену и липидному обмену. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1995. — С. 53-65.
8. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблема нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — 208 с.
9. Тутельнян В. //Провизор. — 1998. — №2. — С. 41.
10. Earth food Spirulina. How this remarkable blue-green algae can transform **your health** and our planet. — California, 1989. — 170 p.
11. Glenn F. Kiplinger. //Texas Reports on Biology and Medicine. — 1967. — Vol. 25, №4. — P. 531-540.
12. Najaka N. Et al. //Nutrition Reports. — 1988. — №37, №6. — P. 1329-1337.
13. Suresh B., Dhanasekaran S., Dhanabal S.P. et al. Pharmacological studies of spirulina-platensis (blue green-algae). //42 nd indian pharm congr. Manipal, 28-30 dec. 1990. //Indian J., Pharm sci. — 1991. — Vol. 53. — №3. — P. 144.
14. Hills C. The secrets of spirulina. //Medical Discoveries of Japanese Doctors. — New-York. — 1985. — P. 250.

Адреса для листування: 61002, м. Харків.
вул. Мельникова, 12. Тел. (0572) 14-12-58.
Національна фармацевтична академія України

Надійшла до редакції 29.06.2000 р.

Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України

Про побічну дію препарату **“Коринфар”** (табл. по 10 мг) виробництва фірми **“AWD”** (Німеччина)

1. У хворої 56 років на гіпертонічну хворобу призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала капозид, дицинон) ніфедипіну (перорально по 0,5 г на добу) призвело до появи головного болю, загальної слабкості, почервоніння обличчя. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

В анамнезі хворої — цукровий діабет. Раніше у хворої також спостерігались подібні побічні реакції при прийомі ніфедипіну.

2. У хворої 54 років на гіпертонічну хворобу II ст. прогресуючого перебігу призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала молсидомін) ніфедипіну (перорально по 20 мг 1 раз на добу) на 2 день призвело до появи головного болю, спастозності гомілок. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

3. У хворого 20 років на ІХС, суправентрикулярну екстрасистолію призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнт отримував панангін, рибоксин) ніфедипіну (перорально по 10 мг одноразово 3 рази на добу) через 9 годин призвело до появи кашлю. Препарат був відмінений. Зазначені явища зникли без наслідків.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому не відомі.

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.

Про побічну дію препарату **“Целестодерм-В”** (0,1% мазь, туби по 30 г) виробництва фірми **“Schering-Plough Labo N.V”** (Бельгія)

У хворої 27 років на гострий дерматит з явищами екзематизації призначення в комплексній фармакотерапії (одночасно пацієнтка отримувала тіосульфат натрію, аевіт, глюконат кальцію) целестодерму-В (змащування уражених ділянок шкіри 2 рази на добу) через 5 днів призвело до загострення симптомів основного захворювання, посилення гіперемії, свербіння, печії, появи везикульозних висипів. Целестодерм-В та тіосульфат натрію були відмінені. Додатково призначався кеналог. Після медикаментозної терапії побічної реакції зазначені явища залишились.

Інформація надійшла від Івано-Франківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України.