

УДК 547.814.5:616.61

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЦУКЕРОК ІЗ ВМІСТОМ L-КАРНІТИНУ ТА ГЛЮКОЗАМІНУ

Нездолий А.О.

Київський національний торговельно-економічний університет

Малецька З.В.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Опрацьовані цукерки зі вмістом L-карнітину та глюкозаміну та вивчена їх гостра токсичність на щурах та мишах. Встановлено, що середньосмертельна доза (LD_{50}) опрацьованих цукерок при одному разовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей становила > 5000 мг/кг. Тобто, запропоновані цукерки за показником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку» відносяться до класу відносно нешкідливих.

Ключові слова: цукерки, L-карнітин, глюкозамін, середньосмертельна доза, щурі, миші.

При заняттях фізичною культурою і спортом істотно змінюються енерговитрати та обмін речовин у людському організмі. Тому і харчування під час заняття спортом має організовуватися за певними правилами, що враховують специфічні зміни метаболізму людини, що випробовує підвищені фізичні навантаження. Однією з основних відмінних рис організації харчування при заняттях спортом є потреба в підвищеній калорійності раціону, що обумовлено необхідністю компенсації витрат енергії під час виконання фізичних вправ. Добові енерговитрати при заняттях різними видами спорту трохи відрізняються, що зумовлено інтенсивністю виконуваних фізичних навантажень. Під час тренувань організм спортсмена відчуває потребу практично у всіх вітамінах та мінеральних елементах. Правильно організований процес харчування під час заняття спортом дозволяє знизити ризик схильності багатьох захворювань, забезпечує високу працездатність і сприяє оздоровленню.

Сучасна наука про харчування – нутриціологія доказує, що крім білків, жирів та вуглеводів кожній клітині нашого організму для повноцінного функціонування потрібно біля 500 різноманітних поживних речовин – нутрієнтів.

Тому, на сьогоднішній день вчені всього світу розробляють спеціальні комплекси для заповнення дефіцитних нутрієнтів в харчуванні спортсменів [10, с. 75, 11, с. 271].

Метою роботи було вивчення гострої токсичності цукерок, що містять L-карнітин та глюкозамін.

У комплексі майже всіх досліджень, які супроводжують створення нового функціонального харчового продукту (ФХП), біологічні дослідження мають вирішальну роль, адже основна ціль – отримання безпечного та ефективного засобу. Результати біологічних тестів дають підґрунття щодо безпеки та максимальної ефективності здійснених досліджень, а також визначення спектру фармакологічної дії ФХП та, найголовніше, виявлення можливих токсичних наслідків при його застосуванні.

На сьогодні загальноприйнятою методикою тестування є вивчення гострої токсичності та специфічної активності ФХП.

Фармакологічні дослідження розробленого ФХП проводили на базі лабораторії фармакології інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського під керівництвом доктора біологічних наук Малої Н.Г.

На сучасному фармацевтичному ринку України багато препаратів та біологічно активних засобів або ФХП для спортсменів, але засобу, який поєднує біологічно активні сполуки, що вельми необхідні для підтримки працездатності при постійних фізичних навантаженнях, які відповідають високій ефективності та мають низький профіль безпеки майже відсутні.

Виходячи з актуальності тематики нами опрацьована склад та технологію

ФХП у вигляді цукерок, що містять L – карнітин та глюкозамін.

L-карнітин – амінокислота, природна речовина, споріднена вітамінам групи B. На відміну від вітамінів, карнітин синтезується в організмі. Він є фактором метаболічних процесів, що забезпечують підтримку активності КоА. L-карнітин у медичній практиці використовується для корекції метаболічних процесів. Чинить анаболічну, антигіпоксичну та антитиреоїдну дію, активує жировий обмін, стимулює регенерацію, підвищує апетит.

В організмі людини і тварин L-карнітин синтезується в печінці та нирках, з яких транспортується в інші тканини і органи. Синтез левокарнітіна вимагає участі вітамінів С, В3, В6, В9, В12, заліза, лізину, метіоніна та ряду ферментів [1, с. 3].

Поряд з білками і вуглеводами основними джерелами енергії є жири. Отримання енергії з жирів залежить від узгодженої роботи безлічі ферментів і переносників. Кінцевою і однією з найважливіших стадій цього процесу є окислення жирних кислот і синтез АТФ в мітохондріях. Рівень синтезу АТФ залежить від надходження жирних кислот всередину мітохондрій. Ключовим учасником цього процесу є L-карнітин, який транспортує довголанцюгові жирні кислоти в мітохондрії через внутрішню мембрану останніх [2, с. 4], в яких відбувається їх β-окислення до ацетил-КоА з наступною його утилізацією. У старих органелах – оксисомах, пероксисомах, карнітин забезпечує і човниковий механізм з доставки ацетил-КоА в цитоплазму для пластичних цілей. З молодих органел – мітохондрій, мембрана яких у зворотному напрямку непроникна для карнітину, транспорт ацетил-КоА в цитоплазму здійснюється за допомогою цитрату, а надходить у мітохондрії карнітин декарбоксилюється до β-метілхоліна з подальшим видаленням [3, с. 4].

L-Карнітин відіграє також важливу роль у збереженні стабільного рівня коферменту А (CoA, КоА), який необхідний для активування карбоксилсодержачими метаболітів [2, с. 4].

Анаболічний ефект L-карнітину був встановлений експериментально, а також досвідом тривалого застосування в медичній та спортивно-медичній практиці без пояснення механізму дії. Можливо, ана-

болічні функції L-карнітину здійснюються шляхом участі у метаболізмі фосфоліпідів за рахунок підтримки оптимального співвідношення ацил-СоА/СоASH [4, с. 4]. Анаболічну дію L-карнітину обумовлено як підвищенням секреції і ферментативної активності шлункового і кишкового соків, у зв'язку з чим підвищується засвоюваність їжі, зокрема білка, так і збільшенням продуктивності при фізичних навантаженнях.

Важливою перевагою для спортсменів є той факт, що вживання L-карнітину в якості жиросжигаючої добавки, не призводить до руйнування білків і вуглеводів.

На підставі вищезазначеного можна зробити таке узагальнення, що L-карнітин має досить важливу перевагу для включення його до складу цукерок для підтримки повноцінного фізичного потенціалу спортсменів.

Глюкозаміну гідрохлорид – сіль природного аміно-моносахариду глюкозаміну, який присутній в організмі людини.

Екзогенний глюкозамін може компенсувати недостатність ендогенного глюкозаміну, стимулювати біосинтез протеоглікану, живити хрящову тканину суглоба і покращувати S-зв'язку в синтезі хондроїтинсірчаної кислоти. В результаті чого сповільнюється руйнування хрящової тканини людини, що призводить до артозу. Також було виявлено, що глюкозамін інгібує активність ферментів, що руйнують хрящ, таких як колагеназа і фосфоліпаза А2, а також синтез інших речовин, що ушкоджують тканину, таких як радикали супероксиду або активність лізосомальних ферментів. На відміну від нестероїдних протизапальних препаратів, глюкозамін не пригнічує синтез простагландинів, чим пояснюються кращі характеристики безпеки глюкозаміну [4, с. 5].

Точний механізм дії глюкозаміну гідрохлорид при лікуванні артрозу не відомий. Однак глюкозамін є звичайною складовою полісахаридних ланцюжків хрящової основи і глюкозаміногліканов синовіальної рідини. Фармакологічні дослідження показали, що екзогенний глюкозамін є первинним і необхідним субстратом у синтезі глюкозаміногліканів і протеоглікану хряща і може покращувати ці процеси біосинтезу. Глюкозаміну гідрохлорид

може *in vitro* стимулювати культивовані клітини хряща людини, синтезувати протеоглікани з нормальною полімерною структурою і зв'язками гіалуринової кислоти. Ці позитивні анаболічні ефекти глюкозаміну гідрохлориду в хрящі можна спостерігати *in vivo* при морфологічних або функціональних пошкодженнях матриксу, викликаних кортикостероїдами. Крім того, глюкозаміну гідрохлорид сприяє утворенню гіалуринової кислоти в синовіальній рідині, яка змащує суглоб і живить хрящ [5, с. 5].

Глюкозаміну гідрохлорид має інший механізм дії, ніж нестероїдні протизапальні препарати і безпечніше.

Відомо, що в бодібілдингу, пауерліфтингу та інших важких видах спорту тренування проводяться з великими вагами, які викликають перевантаження суглобів і мікротравматизації зв'язок і сухожилів. Дослідження показали, що пошкоджені зв'язки і суглобові поверхні вимагають значно більші кількості глюкозаміну для збереження нормальних властивостей. Крім випробувань препарату, пов'язаних з лікуванням захворювань суглобів, було проведено дослідження, в ході якого вчені виявили позитивні ефекти при використанні у атлетів з болями в колінних суглобах [6, с. 6].

Крім цього, глюкозамін входить до переліку БАДів з встановленою дією згідно Української Академії Медичних Наук.

Звідси можна зробити висновок, що розроблені жувальні цукерки будуть корисні для всіх видів суглобів при активному фізичному навантаженні, для профілактики травм, укріплення зв'язок, прискорення відновлення після отриманої травми, а також в якості жиророзжигачої добавки, яка не призводить до руйнування білків і вуглеводів в комплексній підготовці спортсменів.

Метою даного дослідження стало вивчення гострої токсичності опрацьованих цукерок із вмістом L-карнітину 250 мг та глюкозаміну 200 мг на одну цукерку.

Дослідження виконані згідно до Методичних рекомендацій ДФЦ МОЗ України [7, с. 6].

За даними авторів [8, с. 6] L-карнітин можна віднести до класу відносно нешкідливих. Загибелі тварин не спостерігається при введенні дози 20 г/кг. При

цьому зазначається лише загальне пригнічення, скуйовдженість, зниження рухової активності та відсутність апетиту протягом тривалого часу.

Експериментальними дослідженнями доведено, що глюкозаміну гідрохлорид при дозі 15000 мг/кг добре переноситься без явних токсичних ефектів [9, с. 7].

Таким чином, глюкозаміна гідрохлорид за параметрами гострої токсичності також відноситься до класу відносно нешкідливих.

Гостру токсичність опрацьованих цукерок вивчали на мишах масою 17-22 г і щурах масою 200-240 г при введенні внутрішньошлунково з дотриманням правил доклінічних досліджень. В кожній із досліджуваних груп було по 6 тварин різної статі (всього в кожній групі 12 тварин).

Упродовж усього періоду спостереження (14 діб) у тварин після отримання цукерок не було відмічено будь-яких клінічних симптомів інтоксикації. Зовнішній вигляд, поведінка тварин, споживання ними їжі та води не відрізнялись від таких у тварин контрольної групи.

При проведенні досліджень встановлено, що середньо смертельна доза (LD_{50}) опрацьованих цукерок при одноразовому надходженні до шлунково-кишкового тракту теплокровних тварин – білих щурів та мишей становила > 5000 мг/кг (табл. 1).

Таблиця 1
Показники токсичної дії запропонованих МЛЗ при одноразовому надходженні до шлунку піддослідних тварин

Вид тварин	Доза, мг/кг	ФХП		
		Кількість тварин у групі		Летальність, %
		До введення	Після введення	
Щури / самці	1000,0	12	12	0
	3000,0	12	12	0
	5000,0	12	12	0
Щури / самиці	1000,0	12	12	0
	3000,0	12	12	0
	5000,0	12	12	0
Миші / самці	1000,0	12	12	0
	3000,0	12	12	0
	5000,0	12	12	0
Миші / самиці	1000,0	12	12	0
	3000,0	12	12	0
	5000,0	12	12	0

Тобто, запропоновані цукерки за показником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку» відносяться до класу відносно нешкідливих.

При дослідженні морфологічного стану периферійної крові (табл. 2.) не встановлено суттєвого впливу на систему крові, що свідчить про абсолютну небезпечність обраних доз активних фармацевтичних інгредієнтів (L-карнітин, глюкозамін), що входять до складу цукерок.

Таблиця 2

Показники морфологічного стану крові тварин після одноразового введення цукерок

Назва показника	Контроль	Дослід
Гемоглобін, ммоль/л	16,4 ± 0,55	18,6 ± 0,44
Еритроцити, 10 ¹² /л	7,9 ± 0,46	7,8 ± 0,15
Лейкоцити 10 ⁹ /л	28,8 ± 2,40	30,2 ± 2,70
Сегментоядерні нейтрофіли, 10 ⁹ /л	20,2 ± 1,41	22,3 ± 0,88
Лімфоцити	74,2 ± 2,78	77,8 ± 3,45
Моноцити	7,66 ± 1,40	6,3 ± 1,05
Еозинофіли	3,0 ± 0,70	3,5 ± 0,50

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Також не відмічалось змін функціонального стану нирок (табл. 3) та абсолютної маси внутрішніх органів тварин (табл. 4).

Проведені фармакологічні дослідження дають підставу стверджувати про безпечність застосування цукерок, адже за по-

казником «середньосмертельна доза при надходженні до шлунку» вони відносяться до класу відносно нешкідливих. Перспективою створення цукерок із вмістом L – карнітину та глюкозаміну є вирішення проблеми недостатності у харчуванні для людей, які активно займаються спортом.

Таблиця 3

Показники функціонального стану нирок

Доза, мг/кг	Діурез, мл	Питома густина	pH
Контроль	3,8 ± 0,7	1,038 ± 0,003	6,5 ± 0,7
Дослід	4,0 ± 0,5	1,032 ± 0,003	6,4 ± 0,6

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Таблиця 4

Абсолютна маса внутрішніх органів (г/кг) піддослідних тварин

Назва органу	Контроль	Дослід
Печінка	9,7 ± 0,02	9,63 ± 0,63
Легені	1,50 ± 0,07	1,44 ± 0,07
Селезінка	1,20 ± 0,10	1,10 ± 0,10
Серце	0,81 ± 0,01	0,91 ± 0,04
Мозок	1,69 ± 0,05	1,65 ± 0,07
Гонади	3,22 ± 0,03	2,95 ± 0,20
Наднирки	0,04 ± 0,004	0,028 ± 0,004
Нирки	1,65 ± 0,02	1,67 ± 0,06
Тимус	0,35 ± 0,02	0,32 ± 0,03

Примітка. Кількість вимірів n = 5; P = 95 %.

Список літератури:

- Seim H, Eichler K, Kleber H. Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine / Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. – New York: Marcel Dekker. – 2001. – P. 217 – 256
- Кузин В. М. Карнітина хлорид (25 лет в клинической практике) / РМЖ. – 2003. – № 10. – С. 4 – 6
- Николаева Е. А. Общие принципы коррекции энергетической недостаточности и дефицита карнитина у детей / «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: Тез. докл. I Всероссийск. конгр. – М. – 2002. – С. 129.
- Яковлева Л. В., Шаповал О. Н., Зупанец И. А. Механизмы фармакологического действия ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современные аспекты рационального обезболивания в медицинской практике: Практическое руководство / Под ред. А. И. Трещинского, Л. В. Усенко, И. А. Зупанца – К.: МОРИОН. – 2000. – С. 6 – 12.
- Anderson, J. W. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy / Food Chem Toxicol. – 2005. – Vol. 43. – P. 187 – 201.
- Herrero-Beaumont G, Ivorra J. A, Del Carmen Trabado M / «Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator». Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 555 – 567.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / За ред. О.В. Стефанова. – К.: Авіцена. – 2001. – 528 с.
- Залялотдинова Л.Н., Насыбуллина Н.М. Изучение токсичности и противовоспалительной активности невитаминных кофакторов // Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии Сибирский гос. мед. Ун-т, Сборник научных работ. Томск – 2004. – 145 с
- Anderson, J.W. Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy / Food Chem Toxicol. – 2005. – Vol. 43. – P. 187-201.

10. McAlindon T, et al Glucosamine and Chondroitin for Treatment of Osteoarthritis / Food Chem Toxicol. – 2000. – Vol. 283. – P. 1469.
11. Reginster JY, et al Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial / Food Chem Toxicol. – 2001. – Vol. 27. – P. 357.

Нездолий А.О.

Киевский национальный торгово-экономический университет

Малецька З.В.

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОНФЕТ С СОДЕРЖАНИЕМ L-КАРНИТИНА И ГЛЮКОЗАМИНА

Резюме

Разработаны конфеты, содержащие L-карнитин и глюкозамин и изучена их острая токсичность на крысах и мышях. Установлена, что среднесмертельная доза (ЛД₅₀) разработанных конфет при однократном поступлении в желудочно-кишечный тракт теплокровных животных – белых крыс и мышях составила > 5000 мг/кг. Следовательно, предложенные конфеты по показателю «среднесмертельная доза при поступлении в желудок» относятся к классу относительно безвредных.

Ключевые слова: конфеты, L-карнитин, глюкозамин, среднесмертельная доза, крысы, мыши.

Nezdolii A.O.

Kyiv National Universiti of Trade and Economics

Maletska Z.V.

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

STUDY OF SHARP TOXICITY OF CANDIES CONTAINING L-CARNITINE AND GLUCOSAMINE

Summary

Worked out candy to the content of L-carnitine and glucosamine and study of acute toxicity in rats and mice. Found that, the medium lethal dose (LD 50) of processed chocolates in a single receipt to the gastrointestinal tract arm-blooded animals – rats and mice was > 5000 mg / kg. That offered candy in terms of "average lethal dose on admission to the stomach" refers to a class of relatively innocuous.

Key words: candy, L-carnitine, glucosamine, medium lethal dose, rats, mice.