



УДК [615.015.35:615.324]:57.084.1

В. Л. Карбовський¹, І. А. Шевчук¹, О. В. Куркіна¹, Т. Є. Маковська²

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПРЕПАРАТУ «ХОНДРОСАТ»

¹ ТОВ «Фармацевтичний завод «Біофарма»», Біла Церква, Україна,

² Головний військовий медичний госпіталь, Київ, Україна

УДК [615.015.35:615.324]:57.084.1

В. Л. Карбовский¹, И. А. Шевчук¹, О. В. Куркина¹, Т. Е. Маковская²

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПОДОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «ХОНДРОСАТ»

¹ ООО «Фармацевтический завод «Биофарма»», Белая Церковь, Украина,

² Главный военный медицинский госпиталь, Киев, Украина

Установлено, что субхроническое 28-дневное внутрибрюшинное введение препарата «Хондросат» в дозах 35, 175 и 350 мг/кг не вызывает гибели животных, не изменяет состояние кожных покровов и слизистых оболочек, поведение, активность, температуру и динамику массы тела подопытных крыс. Результаты исследований основных показателей клинических анализов мочи и крови, а также биохимических анализов крови, свидетельствуют о том, что исследуемый препарат не влияет на показатели периферической крови, белковый, углеводный и липидный обмена и не нарушает функционирование гепатобилиарной и мочевыделительной систем. Анализ полученных данных свидетельствует об отсутствии токсического влияния препарата «Хондросат» при его многократном длительном применении в сверхвысоких дозах, что позволяет отнести его к практически нетоксичным веществам, безопасным для человека.

Ключевые слова: подострая токсичность, хондроитина сульфат, «Хондросат».

UDC [615.015.35:615.324]:57.084.1

V. L. Karbovskyy¹, I. A. Shevchuk¹, O. V. Kurkina¹, T. Ye. Makovska²
EXPERIMENTAL STUDY OF "CHONDROSUT" SUB-ACUTE TOXICITY

¹ LLC "PP "Biofarma", Bila Tserkva, Ukraine,

² Main Military Medical Hospital, Kyiv, Ukraine

Introduction. Chondroprotectors are the group of drugs containing structural elements of the natural cartilaginous tissue, chondroitin sulphate in particular. It is one of the major components of the extracellular matrix of the cartilaginous connective tissue and is classified as biologically active substance. At that, of a special importance becomes to be a safe use of biologically originated chondroprotectors, since they may contain impurities and hence have side effects. One of the steps in the development of drugs at the stage of preclinical trials is their toxicological studies. That is why the purpose of our research was to study a sub-acute toxicity of the new chondroprotector "Chondrosut".

Study methods. The study of "Chondrosut" sub-acute toxicity was carried out on the white non-pedigree rats under the condition of its daily use during 28 days. In all groups of animals we registered the survival, water and food consumption and manifestations of intoxication, proceeding from the general physical condition of the animals. At the beginning and after the end of experiment we determined the body weight, spontaneous daily diuresis and performed clinical and biochemical blood tests, as well as clinical urinalysis.

Results and discussion. It was found that a 28-day intraperitoneal administration of "Chondrosut" in doses of 35, 175 and 350 mg/kg does not cause the animals' death, does not change the condition of the skin integuments and mucous membranes, behavior, activity, body temperature and body weight dynamics of the experimental rats. The results of studying the basic indicators of the



clinical urine and blood tests as well as biochemical blood tests give evidence that the medical product being studied does not change the peripheral blood indicators, does not exert any effect on the protein, carbohydrate and lipid metabolism, does not disorder the function of hepatobiliary and urinary systems.

Conclusions. Analysis of the data obtained bears record to the absence of toxic effect in preparation "Chondrosut" when it is multiply and durably used in ultra-high doses, this making it possible to rank the medica product among nontoxic substances, safe for humans.

Key words: sub-acute toxicity, chondroitin sulphate, "Chondrosut".

Остеоартроз (ОА) є найбільш поширеним ревматичним захворюванням, яке характеризується прогресуючою деградацією суглобового хряща, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а на пізніх стадіях — стійкою деформацією суглобів. Унаслідок деструкції та загибелі хондроцитів відбуваються деполімеризація продукованої ними речовини й зниження рівня глікозаміногліканів, що, у свою чергу, призводить до зменшення пружності та міцності хрящової тканини, її стоншення, появи мікротріщин і нагромадження продуктів розпаду [1]. Оскільки вищенаведені фактори призводять до розвитку основного клінічного прояву ОА — больового синдрому, у першу чергу хворим призначають анагетичну терапію. Медикаментозні препарати, які використовуються при лікуванні ОА, загалом поділяють на дві групи — симптоммодифікуючі (нестероїдні протизапальні препарати, ненаркотичні анагетики, міорелаксанти тощо) та структурно-модифікуючі (симптоматичні препарати уповільненої дії: глюкозамін, хондроїтину сульфат, діацереїн, гіалуронова кислота). Якщо основна дія першої групи препаратів спрямована на усунення больового синдрому, то другої — на уповільнення темпів прогресування хвороби та стабілізацію структурних змін у хрящі. Одним із досягнень фармакотерапії є розробка хондропротекторів — групи лікарських засобів, здатних впливати на

симптоми та модифікувати структуру хрящової тканини [2; 3]. Сучасні хондропротектори містять структурні елементи натуральної хрящової тканини, зокрема хондроїтину сульфат, який є одним з основних компонентів позаклітинного матриксу сполучної тканини хряща і класифікується Європейським агентством з лікарських засобів як біологічно активна речовина [4]. При цьому особливого значення набуває проблема безпечності використання хондропротекторів біологічного походження, оскільки вони можуть містити забруднення у вигляді білків, вірусів, пріонів, розчинників тощо і, як наслідок, мати негативні побічні ефекти [5; 6]. Один із найважливіших етапів розробки безпечних ефективних і конкурентоспроможних лікарських засобів на стадії доклінічних випробувань — їх токсикологічні дослідження. Тому **метою** нашої роботи було дослідити підгостру токсичність нового хондропротектора українського виробництва — препарату «Хондросат» при його 28-денному внутрішньоочеревинному застосуванні.

Матеріали та методи дослідження

Доклінічне дослідження підгострої токсичності препарату «Хондросат» (ТОВ «Фармацевтичний завод "Біофарма"»), Біла Церква, Україна, розчин для ін'єкцій 100 мг/мл по 2 мл в ампулі) було проведено на 50 білих нелінійних щурах обох статей масою 170–190 г

за умов щоденного внутрішньоочеревинного застосування протягом 28 днів [7]. Тварини були розподілені на чотири групи: 1-ша — інтактний контроль (тварини, яким внутрішньоочеревинно вводили фізіологічний розчин, 5 мл/кг, n=20); 2-га — тварини, яким вводили препарат «Хондросат» дозою 35 мг/кг (умовно терапевтична, яка не викликає будь-яких ознак токсичної дії, n=10); 3-тя — тварини, яким вводили препарат «Хондросат» дозою 175 мг/кг (проміжна доза, n=10); 4-та — тварини, яким вводили препарат «Хондросат» дозою 350 мг/кг (субтоксична, n=10). Протягом усього періоду спостереження реєстрували виживання, споживання води і їжі та прояви інтоксикації (у разі їх виникнення) за загальним фізичним станом тварин: зміни положення тіла, активності, поведінки, стану шкірних покривів і слизових оболонок, температури та маси тіла, частоти дихання, а також за окремими симптомами (діарея, сльозоточивість, виділення з носа, тремор, зміна кольору сечі й фекалій тощо). У всіх групах тварин на початку (1-ша доба) та після закінчення експерименту (29-та доба) проводили визначення маси тіла, спонтанного добового діурезу [8], після чого, з метою одержання біологічного матеріалу для подальших досліджень, тварин виводили з досліду шляхом декапітації під ефірним наркозом. Для визначення вихідного рівня функціонального стану тва-



рин використовували 10 щурів групи інтактного контролю. Аналіз крові проводили загальноприйнятими методами і визначали рівень гемоглобіну, вміст еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарну формулу, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) [9]. У сироватці крові за допомогою біохімічного аналізатора BioChem SA (США) і наборів реагентів виробництва Comau (Польща) визначали вміст креатиніну (модифікованим методом Яффе), сечовини (з використанням уреазы та глутаматдегідрогенази), кінетичним методом активностей аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ) і лужної фосфатази (ЛФ), колориметрично вміст загального білка (біуретовим методом), глюкози (глюкозооксидазним методом), ферментативно-колориметричним методом загальний холестерин і тригліцериди [10–12]. У збірній сечі визначали загальні властивості (колір, прозорість, рН, щільність), вміст білка (за реакцією з сульфосаліциловою кислотою), вміст глюкози та досліджували сечовий осад [9].

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft, США), використовуючи t-критерій Стьюдента та U-критерій Манна — Уїтні [13]. Значущими вважали відмінності між контролем і дослідом при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Результати наших досліджень показали, що протягом усього періоду спостереження не реєструвалася загибель тварин. Стан шкірних покривів, слизових оболонок, споживання води та їжі, температура тіла, активність і положення

тіла в усіх дослідних групах не відрізнялися від таких у контрольних щурів. У всіх тварин спостерігався приріст маси тіла без значущих відмінностей між групами. Тобто 28-денне внутрішньоочерединне введення препарату «Хондросат» не спричинювало негативного впливу на загальний стан, зовнішній вигляд і поведінку щурів.

Порівнюючи показники клінічного аналізу крові на вихідному рівні та після 28-денного застосування препарату «Хондросат», оцінювали його токсикологічні характеристики (табл. 1). Аналіз одержаних даних показав, що станом на 29-ту добу вміст гемоглобіну, еритроцитів, тромбоцитів і показник ШОЕ після застосування «Хондросату» не відрізнялися від відповідних показників контрольних тварин і знаходились у межах фізіологічної норми. Винятком було тільки значуще зменшення (на 29,9 %; $p < 0,05$) вмісту лейкоцитів при дії «Хондросату» в субтоксичній дозі 350 мг/кг, проте це зменшення також не перетинало межу фізіологічних коли-

вань для щурів. Визначення відсоткового співвідношення різних форм лейкоцитів у лейкоцитарній формулі також не виявило статистично вірогідних змін як щодо групи інтактного контролю на 29-ту добу, так і щодо вихідного рівня. Отже, аналіз гематологічних досліджень показав, що при субхронічному застосуванні у досліджуваних дозах препарату «Хондросат» не спостерігається токсичного впливу на показники периферичної крові щурів.

За результатами досліджень основних біохімічних показників крові щурів після 28 днів застосування препарату «Хондросат» не виявлено значущих відмінностей таких показників, як загальний білок, глюкоза, загальний холестерин і тригліцериди (табл. 2). Хоча вміст останніх при дії субтоксичної дози і збільшився на 35,9 %, проте значущими ці зміни не були. Отже, одержані дані свідчать про відсутність впливу досліджуваного препарату на вуглеводний і ліпідний обміни. Нормальну видільну функцію нирок підтверджують показни-

Таблиця 1

Деякі показники периферичної крові щурів після 28-денного застосування препарату «Хондросат», $M \pm m$

Показник	Група тварин			
	Інтактний контроль	«Хондросат»		
		35 мг/кг	175 мг/кг	350 мг/кг
Вихідні дані				
Гемоглобін, г/л	120,20±4,25	—	—	—
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,57±0,14	—	—	—
Лейкоцити, $10^9/л$	9,11±0,51	—	—	—
Тромбоцити, $10^9/л$	255,50±14,22	—	—	—
ШОЕ, мм/год	3,95±0,46	—	—	—
29-та доба				
Гемоглобін, г/л	119,40±5,44	125,30±3,36	121,40±3,43	115,10±6,13
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,52±0,16	4,69±0,07	4,55±0,09	4,41±0,17
Лейкоцити, $10^9/л$	9,27±0,40	8,12±0,58	8,12±0,78	6,50±0,26*
Тромбоцити, $10^9/л$	268,30±17,73	230,0±14,2	240,00±13,23	230,00±10,25
ШОЕ, мм/год	3,83±0,60	3,50±0,50	4,17±0,70	4,00±0,52

Примітка. У табл. 1, 2: * — $p < 0,05$ щодо інтактного контролю.



Окремі показники біохімічного аналізу крові щурів після 28-денного застосування препарату «Хондросат», M±m

Показник	Група тварин			
	Інтактний контроль	«Хондросат»		
		35 мг/кг	175 мг/кг	350 мг/кг
Вихідні дані				
Загальний білок, г/л	53,40±2,23	—	—	—
Сечовина, ммоль/л	4,92±0,49	—	—	—
Креатинін, мкмоль/л	44,8±2,4	—	—	—
Глюкоза, ммоль/л	6,41±0,54	—	—	—
АлАТ, ОД/л	50,30±1,98	—	—	—
АсАТ, ОД/л	95,20±8,66	—	—	—
ЛФ, ОД/л	160,1±12,4	—	—	—
Холестерин, ммоль/л	1,60±0,07	—	—	—
Тригліцериди, ммоль/л	0,40±0,03	—	—	—
29-та доба				
Загальний білок, г/л	54,20±2,57	61,70±1,44	55,30±2,31	50,10±2,13
Сечовина, ммоль/л	4,96±0,38	5,26±0,24	4,86±0,15	4,44±0,16
Креатинін, мкмоль/л	45,2±2,1	40,80±2,71	42,5±1,6	40,00±2,11
Глюкоза, ммоль/л	6,79±0,09	6,52±0,32	7,08±0,32	6,39±0,66
АлАТ, ОД/л	51,80±2,57	37,30±1,02*	41,20±2,63*	40,3±1,2*
АсАТ, ОД/л	97,3±11,2	90,8±9,4	82,60±7,37	67,50±3,89*
ЛФ, ОД/л	158,6±15,3	189,2±15,5	191,4±12,6	203,1±19,6
Холестерин, ммоль/л	1,62±0,09	1,74±0,05	1,56±0,08	1,44±0,08
Тригліцериди, ммоль/л	0,39±0,05	0,30±0,02	0,42±0,08	0,53±0,09

Таблиця 3

Показники клінічного аналізу сечі щурів після 28-денного застосування препарату «Хондросат», M±m

Показник	Група тварин			
	Інтактний контроль	«Хондросат»		
		35 мг/кг	175 мг/кг	350 мг/кг
Вихідні дані				
Діурез, мл за добу	5,52±0,19	—	—	—
Питома щільність	1,026±0,001	—	—	—
pH	6,10±0,07	—	—	—
Глюкоза, ммоль на добу	0	—	—	—
Білок, мг на добу	1,45±0,04	—	—	—
29-та доба				
Діурез, мл за добу	5,67±0,25	5,42±0,20	5,83±0,21	5,50±0,26
Питома щільність	1,028±0,001	1,027±0,001	1,026±0,001	1,026±0,001
pH	6,08±0,08	6,17±0,10	6,08±0,08	6,25±0,17
Глюкоза, г/л	0	0	0	0
Білок, мг на добу	1,42±0,07	1,49±0,08	1,51±0,09	1,50±0,11

ки вмісту в плазмі креатиніну та сечовини, які також не відрізнялися від відповідних у інтактного контролю на початку та після завершення експерименту (див. табл. 2). Разом із тим, на 29-ту добу дослідження відмічається зниження активності ферментів переамінування (див. табл. 2). Так, у тварин, яким вводили «Хондросат» дозою 35 мг/кг, спостерігається зниження активності АлАТ на 28,0 % ($p < 0,05$). У щурів, яким вводили проміжну дозу 175 мг/кг, цей показник зменшився на 20,5 % ($p < 0,05$), а при дії субтоксичної дози — на 22,2 % ($p < 0,05$). Статистично вірогідні зміни активності АсАТ (на 30,6 %; $p < 0,05$) щодо інтактного контролю спостерігалися лише в групі тварин, які одержували субтоксичну дозу «Хондросату». Показники активності ЛФ у всіх дослідних групах перевищували такі в інтактних тварин, проте ці зміни значущими не були і не виходили за межі коливань фізіологічної норми. Зазначимо, що, згідно з даними літератури, при лікуванні хондропротекторами хворих на ОА підвищення активності ЛФ пов'язане з функцією остеобластів і відбувається головним чином за рахунок кісткового ізоферменту (І ізофермент ЛФ) [14].

Установлено, що субхронічне застосування препарату «Хондросат» не викликає змін основних показників клінічного аналізу сечі (табл. 3). Так, у щурів усіх дослідних груп об'єм сечі, що виділялася, не відрізнявся від значень добового діурезу у контрольних тварин. Питома щільність, pH і кількість білка також були у межах фізіологічної норми. Зазначимо, що у сечовому осаді експериментальних тварин, які одержували «Хондро-

сат» у субтоксичній дозі, були виявлені еритроцити та лейкоцити — 0–5 у полі зору, що є припустимою кількістю.

При цьому циліндрів сечі, епітеліальних клітин сечового міхура, слизу та гною не виявлено.



Висновки

1. Щоденне внутрішньоочеревинне введення препарату «Хондросат» дозами 35, 175 та 350 мг/кг протягом 28 днів не спричинює загибелі тварин, не змінює загальний стан, зовнішній вигляд, поведінку та динаміку маси тіла щурів.

2. Препарат «Хондросат» не впливає на білковий, ліпідний і вуглеводний обміни, а також не порушує роботу сечовидільної та гепатобіліарної систем.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В. Н. Остеоартроз. Практична настанова / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – 3-тє вид., допов., зі змінами. – К. : МОРІОН, 2010. – 608 с.

2. *Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: What's the evidence?* / M. Hochberg, X. Chevalier, Y. Henrotin [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2013. – Vol. 29. – P. 259–267.

3. Носівець Д. С. Фармакологія хондропротекторів (огляд фармацевтичного ринку України) / Д. С. Носівець // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2013. – Т. 1 (104), вип. 4. – С. 57–63.

4. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures—Human (CMDh). Overview of Biological Active Substances of Non-Recombinant Origin. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Compilation_Biological_Active_Substance_non-recombinant_origin.pdf (accessed on 21 November 2014).

5. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates / N. Volpi // *J. Pharm. Sci.* – 2007. – Vol. 96. – P. 3168–3180.

6. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity / N. Volpi // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 61. – P. 1271–1280.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.

8. Оптимізація умов дослідження функцій почек в хрониче-

ском експерименте / Э. Ф. Баринов, А. Г. Кот, Е. Д. Якубенко, Л. А. Буряк // *Физиологический журнал.* – 1987. – Т. 33, № 6. – С. 80–82.

9. *Клиническая лабораторная диагностика: методы исследования* / И. А. Зупанец, С. В. Мисюрева, В. В. Прописнова [и др.] ; под ред. И. А. Зупанца. – 3-е изд., перераб. и доп. – Харьков : Изд-во НФаУ ; Золотые страницы, 2005. – 200 с.

10. *Камышников В. С.* Карманный справочник врача по лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – 4-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2011. – 400 с.

11. *Клиническая лабораторная диагностика : нац. руководство : в 2 т.* / под ред. В. В. Долгова, В. В. Меньшикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.

12. *Медицинские лабораторные технологии : справочник : в 2 т.* / под ред. А. И. Карпищенко. – СПб. : Интермедика, 2002. – Т. 1. – 408 с. ; Т. 2. – 600 с.

13. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.

14. *Клінічне обґрунтування ефективності терапії остеоартрозу комбінацією препаратів – німесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат* / О. П. Вікторов, І. В. Лисенко, С. Х. Тер-Вартан'ян, Ф. С. Леонтьєва // *Військова медицина України.* – 2009. – Т. 9, № 1. – С. 71–79.

REFERENCES

1. Kovalenko V.N., Bortkevych O.P. *Osteoarthritis. Practical guidance*. 3rd ed., doptov., zi zminamy. Kyiv: MORION, 2010. 608 p.

2. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., Hunter D.J., Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: What's the evidence? *Curr. Med. Res. Opin.* 2013; 29: 259–267.

3. Nosivets' D.S. Pharmacology chondroprotectors (review of the pharmaceutical market of Ukraine). *Visnyk problem biologii i medytsyny.* 2013; 1 (104), 4: 57–63.

4. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures—Human (CMDh). Overview of Biological Active Substances of Non-Recombinant Origin. [Electronic resource].

Access mode: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Compilation_Biological_Active_Substance_non-recombinant_origin.pdf (accessed on 21 November 2014).

5. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J. Pharm. Sci.* 2007; 96: 3168–3180.

6. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J. Pharm. Pharmacol.* 2009; 61: 1271–1280.

7. Stefanov O.V. (ed.) *Doklinichni doslidzhennya likars'kykh zasobiv: metodychni rekomendatsii* [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avicena, 2001. 528 p.

8. Barinov E.F., Kot A.G., Yakubenko E.D., Burjak L.A. Optimization of conditions of the study of kidney function in chronic experiment. *Fiziologicheskij zhurnal.* 1987; 33 (6): 80–82.

9. Zupanets I.A., Misyureva S.V., Propisnova V.V. et al. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: metody issledovaniya* [Clinical laboratory diagnostics: research methods]. Kharkiv, NPhU: Golden Pages, 2005. 200 p.

10. Kamysnikov V.S. *Karmannyi spravochnik vracha po laboratornoyi diagnostike* [Pocket guide for the doctor on laboratory diagnostics]. Moscow, MEDpress-inform, 2011. 400 p.

11. Dolgov V.V., Menshikov V.V. (eds.) *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoe rukovodstvo* [Clinical laboratory diagnostics: national guide]. Moscow, GEOTARMedia, 2012. 928 p.

12. Karpischenko A.I. (ed.) *Meditsinskie laboratornye tekhnologii* [Medical laboratory technologies]. St. Petersburg, Intermedika, 2002; 1: 408. Vol. 2: 600 p.

13. Rebrova O.Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA]. 3rd ed. Moscow, Media-Sphere, 2006. 312 p.

14. Viktorov O.P., Lysenko I.V., Ter-Vartan'yan S. Kh., Leont'eva F. S. Clinical efficacy substantiation osteoarthritis therapy combination drugs — nimesulide, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate. *Viys'kova medytsyna Ukrainy.* 2009; 9 (1): 71–79.

Надійшла 7.04.2016

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Я. В. Рожковський

