

© И.Н. Шайхутдинова, Г.П. Вдовина, В.К. Данилова,
М.В. Осинцева, Е.А. Усачев

ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия
им. ак. Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России,

г. Пермь, Россия

ВЛИЯНИЕ КАПСУЛИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА КАЛЬЦИЯ НА ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ, ВНЕШНИЙ ВИД И ДИНАМИКУ МАССЫ ТЕЛА КРЫС ПРИ ИЗУЧЕНИИ ОБЩЕЙ ТОКСИЧНОСТИ

Аннотация. В статье представлены результаты влияния на общее состояние, внешний вид, поведение, динамику массы тела животного при изучении общей токсичности капсулированного лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) в сравнении с препаратом Кальций Д₃-Никомед, таблетки жевательные (Никомед Фарма АС, Норвегия). Выявлена зависимость массы тела, половых особенностей чувствительности животных к токсическому воздействию, внешнего вида и поведения от дозы вводимого лекарственного препарата. Установлено, что при использовании в максимальной дозе, 10-кратно превышающей суточную терапевтическую дозу, «Кальций ДС – Медисорб», как и Кальций Д₃-Никомед, задерживает прирост массы тела животных, однако он более выражен у препарата сравнения.

Ключевые слова: капсулы, кальций, витамин С, витамин Д, общая токсичность, масса тела, общее состояние, внешний вид, крысы.

© I. Shaikhutdinova, G. Vdovina, V. Danilova, M. Osintseva, E. Usachev

Perm State Academy of Medicine named after ac. E. Vagner

Perm, Russia

EFFECT OF THE CAPSULATED CALCIUM DRUG ON RAT GENERAL WELL-BEING, APPEARANCE AND BODY MASS DYNAMICS IN GENERAL TOXICITY INVESTIGATION

Abstract. The paper presents the results of the effect of the capsulated calcium drug Calcium DS-Medisorb (CJSC "Medisorb", Russia) compared with Calcium D₃-Nicomed, chewable tablets (Nicomed Pharma AC, Norway) on animal general well-being, appearance, behaviour, body mass dynamics while studying general toxicity. The dependence of body mass, sexual peculiarities of animal toxic sensitivity, appearance and behaviour on the dose of the administered drug was detected. It was established that both Calcium DS-Medisorb and Calcium D₃-Nicomed used in the maximal dose, tenfold exceeding a day therapeutic dose, delay animal body mass growth, but it is more marked in the drug of comparison.

Key words: capsules, calcium, vitamin C, vitamin D, general toxicity, body mass, general well-being, appearance, rats.

Введение. Потребление кальция и витамина Д необходимы для поддержания здорового баланса в кости и предупреждения переломов.

Кальций является одним из основных компонентов костной и хрящевой ткани, а также элементом, необходимым для поддержания осмотического и онкотического давления плазмы крови. Общее содержание кальция в организме человека составляет примерно 1,9 % общего веса человека, из которых около 99% находится в скелете в форме гидроксиапатита и 1 % содержится в экстрацеллюлярной жидкости и мягких тканях. Размер костей и масса костной ткани генетически запрограммированы. Однако нормальная масса кости может быть достигнута и сохранена рациональным питанием, адекватной физической активностью, отказом от некоторых вредных привычек и добавками к рациону солей кальция [3, 4]. В связи с этим разработка лекарственных препаратов, содержащих кальций, для лечения и профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата актуальна.

На фармацевтическом предприятии ЗАО «Медисорб» (Россия) разработан оригинальный капсулированный лекарственный препарат «Кальций ДС – Медисорб» [6].

Цель исследования: провести изучение влияния на общее состояние, внешний вид, поведение, динамику массы тела животного при изучении токсичности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия).

Материалы и методы исследования. Объекты исследования: препарат «Кальций ДС – Медисорб», капсулы (ЗАО «Медисорб», Россия) и препарат сравнения Кальций Д₃-Никомед, жевательные таблетки (Никомед Фарма АС, Норвегия).

Изучение проводили на нелинейных белых крысах обоего пола со средней массой тела 180-200 г. с использованием современных физиологических методов и в соответствии с правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP), а также принципами надлежащей лабораторной практики [1, 2]. Животных содержали при естественном освещении на стандартном рационе вивария в соответствии с

нормами кормления [5].

Животные были разделены на 8 групп по 16 крыс (8 самцов и 8 самок) в каждой. 1-я группа получала «Кальций ДС – Медисорб» по 80 мг/кг, 2-я группа – «Кальций Д – Медисорб» по 80 мг/кг, 3-я группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 400 мг/кг, 4-я группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 800 мг/кг, 5-я группа – Кальций Д₃-Никомед по 90 мг/кг, 6-я группа – Кальций Д₃-Никомед по 450 мг/кг, 7-я группа – Кальций Д₃-Никомед по 900 мг/кг, 8-я группа – контроль (эквивалентное количество 5% крахмальной слизи).

Для оценки биологического эффекта входящей в состав «Кальций ДС – Медисорб» аскорбиновой кислоты была изучена лекарственная форма препарата без витамина С, которую в аналогичном режиме применения вводили по 80 мг/кг.

Исследуемые препараты вводили ежедневно внутривентрикулярно однократно в течение 28 суток из расчета суточной, 5-кратной и 10-кратной суточной терапевтической дозы. Общая продолжительность наблюдения – 28 дней.

Материалы исследований обрабатывали статистически общепринятым методом по Стьюденту с вычислением среднего арифметического значения (M), средней квадратической ошибки средней арифметической (m) и с использованием 95% уровня достоверности отличий ($p \leq 0,05$) [5].

Результаты исследования и обсуждение. Общее состояние, внешний вид, поведение животных, а также динамику массы тела оценивали через каждые 7 дней введения сравниваемых препаратов.

Общее состояние животных серий, получавших сравниваемые препараты в минимальных и средних дозах, во время эксперимента оставалось удовлетворительным, шерстный покров – блестящим и гладким, корм поедали активно. Животные, получавшие сравниваемые препараты в максимальных дозах, отказывались от пищи, имели свалывшийся, тусклый шерстный покров и неопрятный внешний вид.

В контрольной группе эксперимента у самок крыс отмечалась стабильная положительная динамика массы тела: через 1 неделю опыта они прибавляли в весе на 6,4%, через 2 недели – на 11,6%, спустя 3 недели – на 15,2% и к концу 4-й недели исследования – на 18,3%. Препарат «Кальций ДС – Медисорб» и его аналог без витамина С в минимальной апробированной дозе не изменяли состояние животных, тогда как препарат сравнения у самок замедлял прирост их массы через 2 и 3 недели наблюдения (рис. 1).

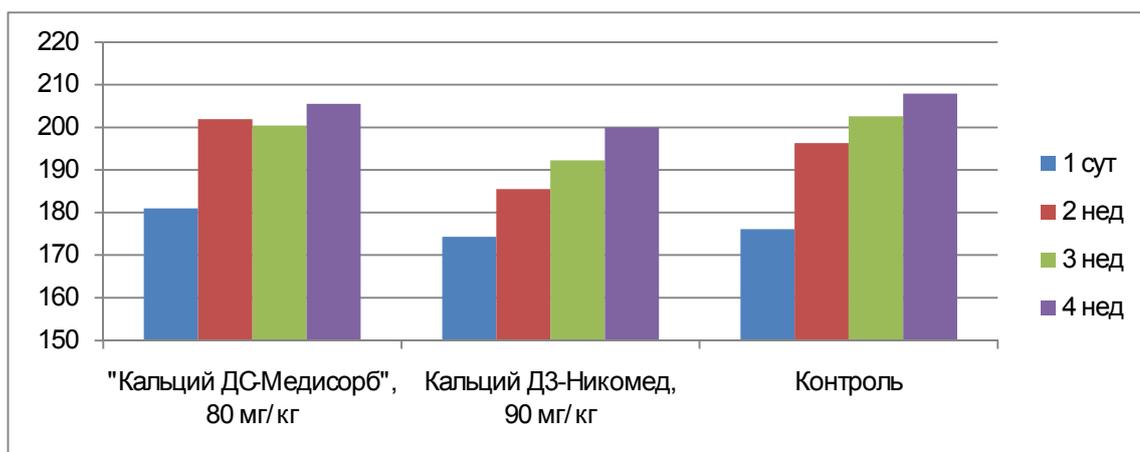


Рис. 1 Влияние сравниваемых препаратов в минимальной апробированной дозе на динамику массы тела самок крыс

В средних и максимальных дозах «Кальций ДС – Медисорб» и Кальций Д₃-Никомед задерживали рост массы тела животных практически в равной степени (рис. 2).

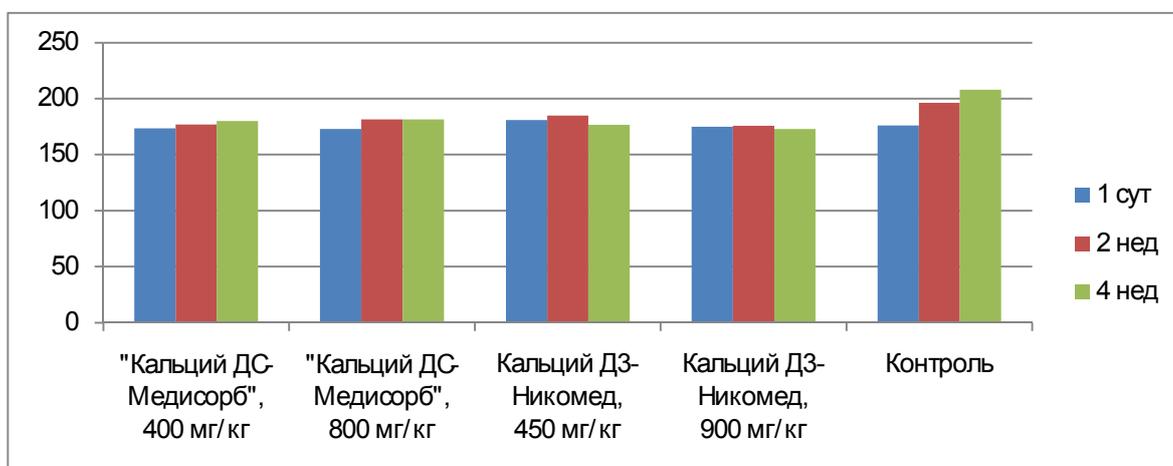


Рис. 2 Влияние сравниваемых препаратов в средних и максимальных дозах

на динамику массы тела самок крыс

В контрольной группе опыта динамика массы тела у самцов была сопоставима с таковой у самок: через 1 неделю они прибывали в весе на 5,0 %, через 2 недели – на 8,4 %, к концу 3-й недели – на 11,8 % и по истечении 3-х недель – на 16,7 %.

«Кальций ДС – Медисорб» и препарат сравнения в минимальных дозах не оказывали влияния на состояние крыс, тогда как аналог последнего без витамина С в течение первой недели наблюдения замедлял динамику массы их тела. Самцы оказались более устойчивыми, чем самки, к эффекту введения «Кальций ДС – Медисорб» и Кальций Д₃-Никомед в средних дозах, поскольку задержка их роста при этом отмечалась только через 7 дней введения. В максимальных же дозах «Кальций ДС – Медисорб» замедлял прирост массы тела лишь на 1-2 неделе эксперимента, тогда как препарат сравнения – на протяжении 1-3 недель.

Выводы.

1. Общее состояние крыс, получавших сравниваемые препараты в минимальных и средних дозах, во время эксперимента оставалось удовлетворительным, шерстный покров – блестящим и гладким, поедание корма – активным. Животные, получавшие сравниваемые препараты в максимальных дозах, отказывались от пищи, имели неопрятный вид, свалявшийся и тусклый шерстный покров.

2. В процессе испытаний не выявлено неблагоприятного влияния «Кальций ДС – Медисорб», вводимого в минимальной апробированной дозе, на динамику массы тела животных. При введении в средней дозе, 5-кратно превышающей суточную терапевтическую дозу отмечены половые особенности чувствительности животных к токсическому действию обоих сравниваемых препаратов: самцы крыс устойчивы к изменению динамики массы тела. При использовании в максимальной дозе, 10-кратно превышающей суточную терапевтическую дозу, «Кальций ДС – Медисорб»,

как и Кальций Д₃-Никомед, задерживает прирост массы тела животных, однако он более выражен у препарата сравнения.

Список литературы:

1. Буров Ю.В. Березовская И.В., Золотарева Г.Н. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP): РД 64-126-91. 2-е изд. – М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2000. – 78 с.
2. ГОСТ Р 53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. – М., 2010. – 11 с.
3. Дыдыкина И.С., Максимов Н.А., Лесняк О.М., Симашова М.В., Беневоленская Л.И. Остеопороз: факторы риска, диагностика и фармакотерапия: многоцентровое межрегиональное исследование в рамках программы «Северная звезда» // Клиническая фармакология и терапия. – 2007. – Т. 16, № 2. – С. 84–89.
4. Дыдыкина И.С. Роль витамина D в лечении остеопороза // Современная ревматология. – 2008. – № 1. – С. 12–16.
5. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 832 с.
6. Шайхутдинова И.Н., Вдовина Г.П., Фотеев В.Г., Котегов В.П., Капитоненко Т.А. Исследование в области разработки лекарственных форм препарата кальция // Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских вузов: от разработки до коммерциализации. – Пермь, 2011. – С. 177.

Шайхутдинова Ирина Николаевна – аспирант кафедры фармакологии ГБОУ ВПО ПГМА им. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, e-mail: irina_in@bk.ru

Вдовина Галина Петровна – доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии. Т. 89223380884

Данилова Валентина Константиновна – канд. биологич. наук, доцент.

Осинцева Марина Валентиновна – канд. мед. наук, старший преподаватель.

Усачев Евгений Александрович – канд. мед. наук, доцент.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, 614990 г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, кафедра фармакологии – г.Пермь, 614077, ул. Крупская, 44.