

УДК 615.015:616.71

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

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

г. Пермь, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАПСУЛИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА, СОДЕРЖАЩЕГО КАЛЬЦИЙ НА МОДЕЛИ КАТАБОЛИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ НА КОСТНУЮ ТКАНЬ КРЫС

Аннотация. В статье представлены результаты сравнительного изучения специфической активности капсул Кальций ДС – Медисорб (ЗАО «Медисорб», Россия) и Кальций Д₃-Никомед, таблетки жевательные (Никомед Фарма АС, Норвегия) с использованием модели катаболического действия глюкокортикоидов на костную ткань животных. Опыты проведены на самках нелинейных белых крыс с использованием современных физиологических, биохимических методов, в соответствии с правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) и принципами лабораторной практики. Показано, что на фоне длительного введения дексаметазона «Кальций ДС – Медисорб» и препарат сравнения восстанавливают баланс кальция в организме животных. Кроме того, «Кальций ДС – Медисорб» оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и лейкопоэз крыс, превосходя в этом отношении Кальций Д₃-Никомед.

Ключевые слова: кальций, витамин D₃, аскорбиновая кислота, гипокальциемия, крысы, специфическая активность, капсулы.

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

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

Perm, Russia

STUDYING OF THE EFFICIENCY OF THE CAPSULATED CALCIUM-CONTAINING DRUG USING THE MODEL OF CATABOLIC EFFECT OF GLUCOCORTICOIDS ON RAT BONE TISSUE

Abstract. The paper presents the results of the comparative studying of specific activity of Calcium DS-Medisorb, capsules (CJSC "Medisorb", Russia) and Calcium D₃-Nicomed, chewable tablets (Nicomed Pharma AC, Norway) using the model of catabolic effect of glucocorticoids on animal bone tissue. The experiments were conducted on nonlinear white female rats using modern physiological, biochemical methods according to the regulations of preclinical assessment of pharmacological safety (GLP) and principles of laboratory practice. It was shown that against the background of long administration of dexamethasone, "Calcium DS-Medisorb" and the drug of comparison restore calcium balance in the

animal body. Besides, "Calcium DS-Medisorb" stimulates rat erythropoiesis and leukopoiesis surpassing in this relation Calcium D₃-Nicomed.

Key words: calcium, vitamin D₃, ascorbic acid, hypocalciemia, rats, specific activity, capsules.

Введение. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, метаболические заболевания скелета по своей значимости занимают четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Гиподинамия, нерациональное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта и щитовидной железы, а также периоды гормональных перестроек ведут к развитию дефицита кальция. Известно, что после 50 лет каждая 3-я женщина, и каждый 12-ый мужчина страдает остеопорозом, а риск перелома шейки бедренной кости составляет 15,6 %. Остеопороз – наиболее частый вариант метаболических заболеваний скелета, характеризующихся прогрессирующим снижением костной массы с увеличением риска переломов. Поэтому переломы костей, возникающие на фоне остеопороза, представляют собой глобальную медико-социальную проблему [1].

В настоящее время установлено, что самостоятельной роли в лечении остеопороза препараты кальция не играют. Тем не менее, практически ни одна терапевтическая программа не планируется без назначения солей кальция [4].

«Кальций ДС – Медисорб», капсулы – оригинальный лекарственный препарат, разработанный на фармацевтическом предприятии ЗАО «Медисорб» [7]. Добавление в состав препарата витаминов D₃ и С необходимо с целью обеспечить высокое усвоение и полное использование кальция в организме. Кальций обладают широким спектром фармакологической активности: регулирует фосфорно-кальциевый обмен, укрепляет костную и мышечную ткань, нервную, сердечно-сосудистую и иммунную системы, оказывает антирахитическое действие. Такой препарат рекомендуется в качестве лечебного и профилактического средства при недостатке кальция и витамина D₃ в организме, связанном с нарушением питания, неполноценной диетой; в

комплексной терапии и для профилактики остеопороза у детей старше 12 лет в период интенсивного роста, у пожилых людей; при повышенной потребности организма в кальции и витамине D₃ у женщин в период беременности, при кормлении грудью, после менопаузы [4].

Цель исследования: изучить специфическую активность капсулированного комбинированного витаминно-кальциевого препарата.

Задача исследования: провести сравнительное изучение специфической активности лекарственного препарата «Кальций ДС – Медисорб» (ЗАО «Медисорб», Россия) и Кальций Д₃-Никомед, таблетки жевательные (Никомед Фарма АС, Норвегия) на модели катаболического действия глюкокортикоидов на костную ткань.

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

Исследование проведено с использованием современных физиологических, биохимических методов и в соответствии с правилами доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) и принципами надлежащей лабораторной практики [2, 3].

Изучение специфической активности проводили на самках нелинейных белых крыс со средней массой 200-210 г. Животных содержали при естественном освещении на стандартном рационе вивария.

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 ($p \leq 0,05$) [6].

В условиях клиники остеопороз часто встречается при длительной терапии глюкокортикоидами, будучи проявлением столь характерного для

них катаболического типа действия. Поэтому данную экспериментальную модель использовали для изучения специфической активности [6].

Животным в течение 15 суток ежедневно внутривентриально инъецировали дексаметазон фосфат из расчета 100 мкг/кг. Одновременно им в течение 21 суток через рот в средней суточной дозе вводили сравниваемые препараты: «Кальций ДС – Медисорб» из расчета 80 мг/кг и «Кальций ДЗ» из расчета 90 мг/кг. В конце эксперимента у животных оценивали динамику массы тела, выраженность метаболических изменений, характер гемограммы. Катаболическое и анаболическое действие глюкокортикоидов проявляется изменениями со стороны белкового (похудение, разрушение белковой матрицы костей), углеводного (гипергликемия, снижение толерантности к углеводам и чувствительности к инсулину) и жирового (повышение в крови содержания холестерина, триглицеридов, атерогенных липопротеидов) обменов. Также для характеристики выраженности данных биологических изменений в конце 3-недельного опыта у крыс изучали динамику перорального глюкозотолерантного теста и гипогликемического эффекта инсулина. Инсулин инъецировали внутривентриально по 1,0 ЕД/кг, раствор глюкозы вводили однократно *per os* из расчета 2 г/кг. В дискретные интервалы времени в крови животных с помощью глюкозооксидазного метода определяли концентрацию глюкозы. Кроме того, одновременно в их крови определяли содержание триглицеридов, общего холестерина, β -липопротеидов, молочной кислоты и общего кальция. В конце эксперимента у крыс характеризовали также функциональное состояние системы кроветворения с определением количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы (камера Горяева) [6].

Животные были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой: 1 группа – «Кальций ДС – Медисорб» по 80 мг/кг; 2 группа – Кальций Д₃-Никомед по 90 мг/кг; 3 группа – контроль Д (крысы со стероидным диабетом, получавшие дексаметазон, а вместо препаратов кальция – эквивалентное количество 5% крахмальной слизи); 4 группа – контроль И (крысы

интактные, не получавшие дексаметазон, вместо препаратов кальция им вводили эквивалентное количество 5% крахмальной слизи).

Препарат Кальций ДС – Медисорб содержит в 1 капсуле 150 мг кальция и назначается 6 раз в сутки. Его суточная доза для людей составляет, таким образом, 900 мг. С учетом коэффициента пересчета, равного 0,018, для крысы массой 200 г абсолютная суточная доза препарата составит 16 мг, а относительная – 80 мг/кг. Препарат Кальций Д₃-Никомед содержит в 1 жевательной таблетке 500 мг кальция и назначается 2 раза в сутки. Его суточная доза для людей составляет, таким образом, 1000 мг. С учетом коэффициента пересчета, равного 0,018, для крысы массой 200 г абсолютная суточная доза препарата составит 18 мг, а относительная – 90 мг/кг.

Результаты и их обсуждение. Введение дексаметазона с самого начала эксперимента замедляет темпы роста тела подопытных животных. На этом фоне применение «Кальций ДС – Медисорб» на 4-е, 18-е и 21-е сутки наблюдения нивелирует данный метаболический эффект. У препарата сравнения такая способность выражена слабее и отмечалась лишь на протяжении первых четырех дней исследования (рис. 1).

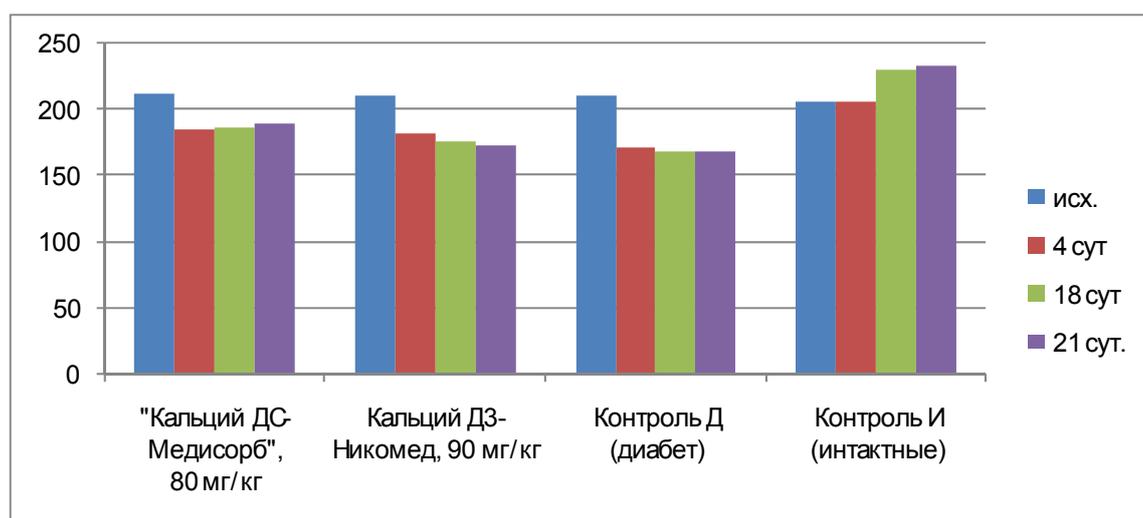


Рис. 1 Влияние 21-суточного введения сравниваемых препаратов на динамику массы тела крыс со стероидным диабетом

Проявлением антианаболического действия дексаметазона является и активация глюконеогенеза, о чем свидетельствует повышение у животных

контрольной серии уровня тощаковой гликемии. К числу характерных глюкокортикоидных эффектов относится также повышение в их крови лактата и ряда компонентов липидного обмена (рис. 2).

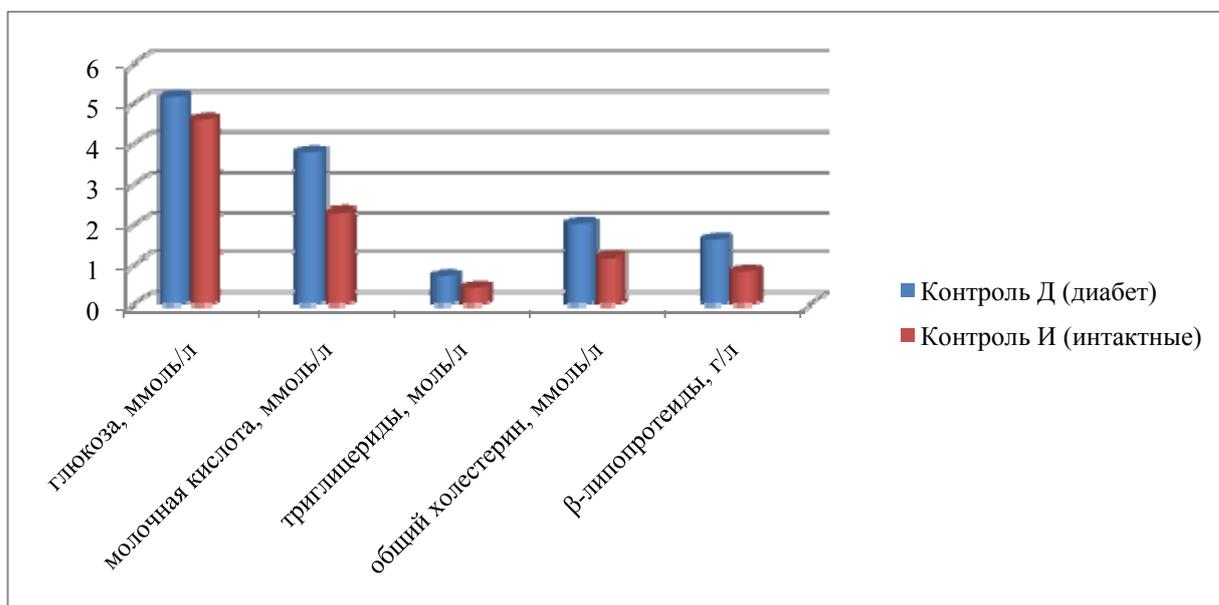


Рис. 2 Влияние 15-суточного введения дексаметазона на содержание в крови глюкозы, лактата и ряда компонентов липидного обмена

Инсулинорезистентность является одним из ведущих проявлений глюкокортикоидного метаболического синдрома [5]. У интактных крыс внутрибрюшинная инъекция инсулина из расчета 1,0 ЕД/кг вызывает быстрое снижение уровня гликемии: через 30 минут – на 45,5%, спустя 1 час – на 60,0%, по истечении 2 часов – на 43,6% и на 20,9% к концу 3 часа опыта. Гипогликемический коэффициент Рафальского составляет у них всего лишь $39,9 \pm 1,5$, а пик сахароснижающего эффекта приходится на 1 час после инъекции препарата. У животных, получавших дексаметазон, биологическое действие инсулина на протяжении первых трех часов эксперимента значительно ослаблено и укорочено.

Уменьшение активности инсулина на фоне длительного введения дексаметазона приводит к снижению углеводной толерантности животных. Пероральное введение глюкозы в дозе 2 г/кг у интактных крыс вызывает лишь кратковременное повышение уровня гликемии: на 37,8% через 30

минут, на 41,6% спустя 45 минут. После применения дексаметазона прирост гликемии в аналогичные интервалы времени значительно увеличивается. Соответственно повышается у этих животных и гипергликемический коэффициент Бодуэна: 76,0 против 46,5 у здоровых крыс.

Длительное введение крысам дексаметазона из расчета 100 мкг/кг воспроизводит основные проявления глюкокортикоидного метаболического синдрома: похудание, гипергликемия, снижение толерантности к углеводам и чувствительности инсулину, гиперлактацидемия, атерогенности крови, ведущие к увеличению риска развития атеросклероза.

Таким образом, при длительном введении дексаметазона у крыс отмечено снижение уровня кальциемии на 24,4%. Регулярное применение при этом сравниваемых витаминно-кальциевых препаратов практически в равной мере восполняет отрицательный баланс кальция в крови животных (рис.3).

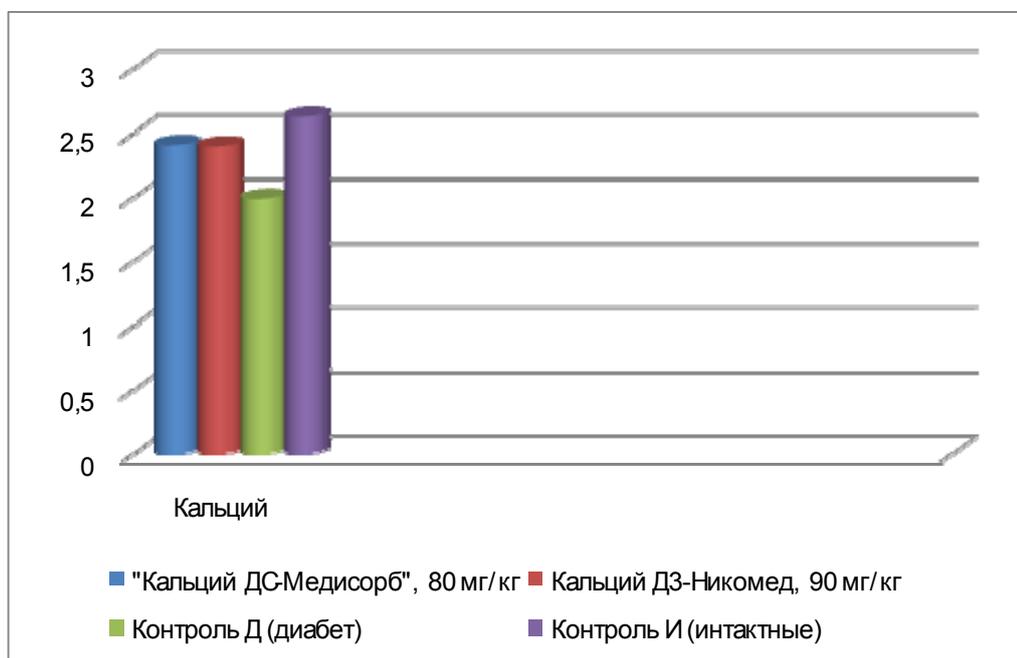


Рис. 3 Влияние 21-суточного введения сравниваемых препаратов на содержание кальция в крови крыс со стероидным диабетом

Специфический эффект глюкокортикоидов проявляется также и в отношении системы кроветворения. При длительном введении

глюкокортикоидов в крови животных отмечается повышение содержания эритроцитов и тромбоцитов, снижение – лейкоцитов. Препарат сравнения Кальций Д₃-Никомед при этом практически не влияет на кроветворение животных, тогда как «Кальций ДС – Медисорб» существенно изменяет его состояние, так как отмечено его стимулирующее действие на эритропоэз и лимфопоэз.

Данные эффекты изучаемого препарата могут быть обусловлены биологической активностью входящих в его состав вспомогательных веществ.

Выводы. На фоне длительного введения дексаметазона капсулированный лекарственный препарат «Кальций ДС – Медисорб» восстанавливает баланс кальция в организме животных. Выраженность его специфического эффекта при этом аналогична таковой препарата сравнения. Кроме того, «Кальций ДС – Медисорб» оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и лейкопоэз крыс, превосходя в этом отношении Кальций Д₃-Никомед. Данные эффекты изучаемого препарата обусловлены биологической активностью входящих в его состав вспомогательных веществ.

Список литературы:

1. *Абишева С.Т.* Минеральная плотность костной ткани у женщин с остеоартрозом в зависимости от индекса массы тела // Здоровье семьи – 21 век: электронное периодическое издание. – 2011. – №2. – URL: <http://fh-21.perm.ru/download/2011-2-1.pdf> (дата обращения: 10.04.2012).
2. *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.
3. ГОСТ Р 53434-2009. Принципы надлежащей лабораторной практики. – М., 2010. – 11 с.
4. *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.

5. *Селятицкая В.Г., Кузьминова О.И., Одинцов С.В.* Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2002. – Т. 133, № 4. – С. 394–396.

6. *Хабриев Р.У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 832 с.

7. *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 Минздравсоцразвития РФ, 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.

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.