



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННЫХ КАПСУЛ ХОЛЕКАЛЬЦЕФЕРОЛА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Максудова Фируза Хуршидовна

Шавкиева Зарина Норбой кизи

Узокова Наргиза Равшан кизи

Ташкентский фармацевтический институт

firuz.maksudova@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.12793835>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 15-July 2024 yil

Ma'qullandi: 18-July 2024 yil

Nashr qilindi: 22-July 2024 yil

KEYWORDS

холекальцеферол,
аскорбиновая кислота,
комбинированные капсулы,
острая токсичность,
специфическая активность,
общеукрепляющее действие.

ABSTRACT

Проведены исследования по изучению острой токсичности и специфической активности капсул комбинированного состава, содержащего в качестве активных субстанций холекальцеферол и аскорбиновой кислоты.

Результаты исследований острой токсичности показали, что при изучении острой токсичности препарат явился малотоксичным. Полученные данные по изучению специфической активности показали, что препарат оказывает достоверное влияние на фосфорно-кальцевый обмен.

Введение. Недостаток витаминов является одной из значимых факторов ухудшения здоровья. Недостаток витаминов в рационе ведет к нарушению обмена веществ и на сегодняшний день, витамины – это органические соединения, необходимые для жизнедеятельности организма. [3,11]

Исходя из этого витамины выполняют в организме главную задачу – аскорбиновая кислота является одним из основных веществ в рационе, которое необходимо для нормального функционирования соединительной и костной ткани, витамин D₃ поддерживает прочность и устойчивость костей. [1,2]

Учитывая вышеизложенное, в Ташкентском фармацевтическом институте проведены исследования по подбору состава, разработке технологии, оценке качества и изучению стабильности комбинированного состава холекальцеферола и аскорбиновой кислоты. Для подтверждения терапевтической эффективности разработанных капсул было решено провести доклинические исследования, включающие изучение острой токсичности и специфической активности.

Цель исследований: проведены исследования по изучению острой токсичности и специфической активности капсул комбинированного состава, содержащих холекальцеферол и аскорбиновой кислоты.

Материалы и методы: острую токсичность изучали общепринятым методом, описанным в литературе, однократным введением лекарственных препаратов с определением LD₅₀ и класса токсичности [4,10].

Вид и количество животных: для эксперимента использовали белых беспородных мышей в количестве 18 голов, массой тела 19–21 г, выдержанных на карантине в течение 14 дней.

Проведение эксперимента: эксперимент по изучению острой токсичности сравниваемых препаратов проводили в двух сериях. В первой серии эксперимента белых мышей разделили на 3 группы по 6 голов в каждой. Мышам каждой группы однократно внутривенно вводили 5% водную суспензию препарата комбинированных капсул холекальцеферола и аскорбиновой кислоты в дозах: 1000 мг/кг; 1500 мг/кг и 2000 мг/кг.

Наблюдение: В первый день эксперимента за животными вели наблюдение ежечасно в условиях лаборатории, при этом регистрировали показатели внешнего вида (состояние шерсти, слизистых оболочек и т.д.); функционального состояния (выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель) и поведение. Далее ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, у животных всех групп наблюдали за общим состоянием и активностью, особенностями поведения, реакцией на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частотой и глубиной дыхательных движений, ритмом сердечных сокращений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [6,9].

Исследование специфической активности капсулы, содержащей холекальцеферол и аскорбиновую кислоту, является комбинированным препаратом, регулирующий обмен кальция и фосфора в организме. В связи с этим, учитывая то, что исследуемый препарат влияет на фосфорно-кальциевый обмен, нами было изучено состояние уровня кальция и фосфора в сыворотке крови у белых крыс при 7-дневном введении препарата капсулы комбинированного состава холекальцеферола и аскорбиновой кислоты. В качестве методики для проведения биохимических исследований мы использовали статью Желнина Е.В [8].

Для эксперимента использовали 18 белых крыс, массой тела $188 \pm 4,8$ г, которых разделили на 2 группы по 6 голов в каждой. Опытным группам крыс ежедневно в течение 7 дней вводили 5% водную суспензию препарата в дозе 500 мг/кг. Контрольной группе крыс давали воду. На 7-е сутки, через 1 час после введения препарата, крыс обеих групп забивали и собирали кровь. Кровь центрифугировали, в сыворотке крови определяли уровень кальция и фосфора с помощью стандартных наборов реактивов, производства Humandiagnosics, Германия. Биохимические исследования крови проводили на биохимическом анализаторе MINDRAY BA - 88. Об эффективности сравниваемых препаратов судили по изменению уровня фосфора и кальция в сыворотке крови опытных крыс в сравнении с контролем.

Полученные данные статистически обрабатывали с помощью программы STATISTICA по парному критерию Стьюдента [9].

Результаты: При изучении острой токсичности препарата комбинированных капсул, содержащих холекальцеферол и аскорбиновой кислоты, были получены следующие данные:

1 группа (доза 1000 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

2 группа (доза 1500 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши активные, в поведении и функциональном состоянии видимых изменений не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических изменений в поведении и физиологических показателях мышей не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было (таблица №1).

3 группа (доза 2000 мг/кг) после введения препарата у мышей наблюдалась кратковременная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30-40 минут. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы.

На второй день и во весь период наблюдения в течение 14 дней у мышей в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось, мыши охотно употребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители оставались в норме, шерсть и кожные покровы чистые, мочеиспускание и каловыделение в норме, масса и рост мышат не отставали в развитии. Гибели мышей не наблюдалось.

Таблица 1

Определение острой токсичности (LD50) препарата «Комбинированные капсулы холекальцеферола и аскорбиновой кислоты», разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте, Узбекистан

№ Группы	«Витамин Д3», ООО «RADIKS»			
	доза		путь введения	КОЛ-ВО погибших мышей
	МЕ	мл		
1	100	0,4	Per os	0/6
2	150	0,6	Per os	0/6
3	200	0,8	Per os	0/6
LD50	>2000 мг/кг			

Поскольку, согласно литературным данным, объем вводимой жидкости при однократном внутрижелудочном введении мышам, весом 19-21г составляет не более 0,8 мл, то введение большей дозы препарата не представлялось возможным. LD₅₀ препарата комбинированных капсул холекальцеферола и аскорбиновой кислоты составляет дозу > 2000 мг/кг.

Таким образом, при изучении острой токсичности препарат комбинированных капсул с общеукрепляющим действием явился малотоксичным.

Результаты исследований показали, что после 7-дневного внутрижелудочного введения препарата комбинированных капсул с общеукрепляющим действием в сыворотке крови крыс наблюдалось изменение уровня кальция и фосфора в сравнении с контрольной группой (таблица №2). Как видно из таблицы, количество фосфора было увеличено на 39% по сравнению с контролем, а количество кальция было увеличено на 35% по сравнению с контролем (таблица №2).

Таблица 2

Влияние препарата «Комбинированные капсулы холекальцеферола и аскорбиновой кислоты» на уровень Са и Р в сыворотке крови белых крыс

№ групп	Вес, г	Объем, мл	Фосфор ммоль/л	Кальций ммоль/л
Интактная группа + вода очищенная				
1	188 ± 4,8	0,1	1,89 ± 0,12	1,4 ± 0,1
«Комбинированные капсулы холекальцеферола и аскорбиновой кис.				
2	187 ± 4,0	500 мг/кг	2,65 ± 0,18 < 0,05	1,89 ± 0,12 < 0,05

Полученные данные указывают на то, что исследуемый препарат комбинированных капсул, содержащих холекальцеферола и аскорбиновой кислоты оказывает достоверное влияние на фосфорно-кальциевый обмен, что является важным показателем в профилактике и лечении гипо- и авитаминоза витамина D₃

Выводы: полученные данные показывают, что капсулы комбинированного состава, содержащие холекальцеферола и аскорбиновой кислоты, разработанного в Ташкентском фармацевтическом институте, Узбекистан, оказывают достоверное влияние на фосфорно-кальциевый обмен.

Литература:

1. Степанова Э.Ф., Полковникова Ю.А., Газнюк К.О. Фармакотехнологические и фармакологические исследования микрокапсул винпоцетина //Материалы 4 Всерос. с международным участием науч-практ. Конференции «Фармообразование-2013». – Воронеж. - 2013.- С.534-536.
2. Литвицкий П.Ф. Нарушения обмена витаминов //Вопросы современной педиатрии.-2014.-Т.13.-№4.-С.40-47.
3. Быковченко И. Витаминная проблема и ее решение // Ремедиум.-2018.-№11.-С.42-44.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.-1963. - С.81-90.
- 5.Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва. - 2007. – С.800.
6. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва,- 2008. – С.27-30.
7. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - С. 41-54.
8. Биохимические критерии прогнозирования посттравматической регенерации альвеолярной кости в эксперименте / Желнин Е.В. Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина. Источник взят из интернета.
9. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов//В Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/.М.:-2005.-М:ОАО «Издательство «Медицина», 2005. - С. 763-774.
10. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств, Киев 2002. – С.91.
11. Ачба Р.Р., Боева В.И., Кокорина О.В., Дворянчиков В.В. Уровень витамина Д у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом //Оригинальные статьи. - 2017. - Т.20. - №3. - С.17-22.