

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ВЕДУЩЕЕ ВЫСШЕЕ УЧЕБНОЕ  
УЧЕРЕЖДЕНИЕ**  
**БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

*УДК 615.015.611*

*РУДНИК ОЛЬГА АЛЕКСАНДРОВНА*

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
ИНОЗИТГЕКСАФОСФОРНОЙ КИСЛОТЫ**

**14.00.25 – фармакология**

*Автореферат*  
диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

*Минск 2002*

Работа выполнена на кафедре фармакологии и в центральной научно-исследовательской лаборатории Белорусского государственного медицинского университета

**Научный руководитель – доктор медицинских наук,  
профессор Захаревский А.С.**  
Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра фармакологии

**Научный консультант – старший научный сотрудник Чумаков В.Н.,**  
центральная научно-исследовательская лаборатория  
Белорусского государственного медицинского  
университет

**Официальные оппоненты: доктор медицинских наук,  
профессор Кузьмицкий Б.Б.**  
институт биоорганической  
химии национальной  
академии наук Беларуси

кандидат медицинских наук,  
доцент Воронов Г.Г.  
Витебский государственный  
медицинский университет,  
кафедра фармакологии

**Оппонирующая организация: Гродненский  
государственный медицинский университет**

Защита состоится «\_\_» «\_\_\_\_\_» 2002 года в \_\_ часов на заседании совета [Д 03.18.07]  
по защите диссертации при Белорусском государственном медицинском  
университете [ 220016, г. Минск, пр. Дзержинского, 83. тел. 272–55–98]

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Белорусского  
государственного медицинского университета

Автореферат разослан \_\_ \_\_\_\_\_ 2002 г.

**Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук,  
доцент**

**Кевра М.К.**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### *Актуальность темы диссертации*

Кальций и фосфор входят в группу основных жизненно-важных химических элементов, содержащихся в организме человека и животных /Хухрянский, 1990/. Они образуют минеральную основу скелета, обеспечивая его механические, опорные свойства /Рассмусен, 1989/.

Ионы кальция участвуют в контроле возбудимости нервной ткани /Балаховский, 1953/, сократимости мышц /Хьюз, 1983/, процессе свертывания крови /Балаховский, 1953/, регуляции проницаемости биологических мембран /Loffler, 1993/, активности многих ферментов и синтезе белков /Эйхгорн, 1978/.

Фосфор в форме ионов ортофосфорной кислоты входит в состав буферных систем организма, участвующих в поддержании осмотического давления жидкостей тела и находится в равновесии между кристаллической формой фосфата (в костях) и его органическими соединениями (нуклеотидфосфаты, РНК, ДНК, фосфолипиды, фосфопротеиды и др.) /Хьюз, 1983/.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена лежат в основе ряда тяжелых хронических заболеваний и патологических состояний человека /Багель И.М., 2000/. Наиболее распространенными из них являются остеопатии, в частности, остеопороз – системное поражение скелета, характеризующееся уменьшением массы костной ткани и нарушением её микроархитектоники с последующим нарастанием хрупкости кости и склонностью к возникновению переломов /Франке, 1995/. По данным ВОЗ только в США, Японии и государствах Европы остеопорозом страдают более 75 миллионов человек /Avioli, 2000/.

Для лечения остеопатий, в зависимости от этиопатогенеза, пользуются гормональными, витаминными, иммуностропными, противовоспалительными и другими фармакологическими средствами, среди которых большое значение придается лекарственным препаратам кальция и фосфора /Руденко, 2001; Avioli, 2000/, и в частности производным инозитгексафосфорной кислоты /Gomes et al., 1984/. Однако, несмотря на очевидные успехи в профилактике и лечении этих заболеваний, продолжение поиска и разработки новых эффективных средств остается актуальной задачей фармакологической науки.

Накопленные к последнему времени литературные данные свидетельствуют о важной роли инозитгексафосфорной кислоты, как вторичного мессенджера клеток, в регуляции различных систем организма – нервной, иммунной и других /Ярилин, 1999; Ткачук, 1998/. Она способствует снижению перекисного окисления липидов /Zhou, 1995/, предупреждает в

опытах на животных развитие аденомы легких /Wattenberg, 1999/, рака молочных желез, кишечника, кожи /Shamsuddin, 1999; Ullah, 1990; Vucenic, 1999/, проявляя антинеопластическое и антипролиферативное действие. Выявлено её кардиопротективное действие (за счет снижения уровня сывороточного холестерина, триглицеридов и антиоксидантных свойств) /Jarrivalla, 1999; Rao, 1991; Zhou, 1995/, а также способность ингибировать кристаллизацию оксалатов и фосфатов в биологических жидкостях /Grases, 2000/. Инозитгексафосфорная кислота способна образовывать соли (фитаты) с одно- и двухвалентными катионами /Швец, 1987; Rao, 1991/.

В последние годы повышенное внимание уделяется поиску новых лекарственных средств среди производных инозитгексафосфорной кислоты /1<sup>st</sup> international symposium on disease prevention by IP<sub>6</sub>, 1998/. В 90 годах ушедшего века был осуществлен синтез ряда металлопроизводных инозитгексафосфорной кислоты – фитатов меди, лития, железа, кальция, цинка, марганца и кобальта (К.А.Сабилов, Узбекский НИХТИ) с целью получения оригинальных химических веществ с более высокой и, возможно, иной по характеру фармакологической активностью, по сравнению с известными хлористоводородными, сернокислыми и другими солями этих металлов, а также с миоинозитом. Фармакологические исследования указанных химических соединений проводятся в Ташкентском медицинском институте /Махмеджанова, 1998/, ПО «Витамины» (г. Москва) /Дорожкин, 1996/ и в Белорусском государственном медицинском университете. Исследования, проведенные на кафедре фармакологии и в ЦНИЛ БГМУ, подтвердили высокую противонаемическую активность фитатов железа, меди и марганца /Нановская, 1992; Шамсутдинова, 1994/, нейротропную активность фитата лития /Богаткевич, 1994/. В настоящей работе представлены результаты экспериментального изучения остеопротекторных и комплексообразующих свойств фитатов кальция и лития.

Диссертация является фрагментом исследований кафедры фармакологии и ЦНИЛ БГМУ по теме «Изучение фармакологических свойств и токсичности биофлаваноидов» № регистрации 019900033135.

### ***Цель и задачи исследования***

Целью работы было исследование остеопротекторных и комплексообразующих свойств производных инозитгексафосфорной кислоты (фитата кальция и фитата лития).

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

Изучить возможность использования фитата кальция для профилактики и лечения остеопороза

Оценить эффективность применения фитата кальция при острой гипокальциемии

Выяснить возможность применения фитата кальция и фитата лития для профилактики и лечения свинцовой интоксикации

Подтвердить способность фитата кальция, относящегося к группе металлопроизводных инозитгексафосфорной кислоты, оказывать системное действие при энтеральном введении

Сравнить биологическую активность фитата кальция и фитата лития (в рамках исследуемых фармакологических эффектов)

### ***Объект и предмет исследования***

Основным объектом исследования являлось оригинальное производное инозитгексафосфорной кислоты – кальция фитат. Фрагмент работы посвящен изучению комплексообразующих, свинецсвязывающих свойств фитата лития. Оба препарата синтезированы на основе современных промышленных технологий проф. К.А. Сабировым в научно-исследовательском химико-технологическом институте (г. Ташкент).

### ***Методология и методы проведенного исследования***

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы:

- модель стероидного (гидрокортизонового) остеопороза, воспроизводимого у белых крыс, для выяснения остеопротекторного действия фитата кальция;
- модель острой гипокальциемии, развивающейся после экстирпации паращитовидных желез у белых крыс, для оценки эффективности фитата кальция как корректора состояния гипокальциемии;
- физико-химические методы оценки комплексообразующей активности фитата кальция и фитата лития;
- модель свинцовой интоксикации у белых крыс для подтверждения комплексообразующих свойств и терапевтической эффективности фитата кальция;
- биохимические методы оценки фосфорно-кальциевого обмена

### ***Научная новизна и значимость полученных результатов***

Результаты проведенного исследования, изложенные в диссертации, обосновывают возможности использования органических солей кальция в медицинской практике, подтверждают целесообразность дальнейшего синтеза и фармакологического исследования производных инозитгексафосфорной кислоты. Впервые показана возможность использования фитата кальция и фитата лития для лечения и профилактики остеопороза, гипопаратиреоза и сатурнизма.

### ***Практическая (экономическая, социальная) значимость полученных результатов***

Результаты проведенных исследований будут переданы в Фармакологический комитет МЗ РБ для получения разрешения на проведение клинических испытаний фитата кальция в качестве нового лекарственного средства для профилактики и лечения остеопатий, острой гипокальциемии, интоксикации свинцом и, возможно, другими тяжелыми и радиоактивными металлами.

Имеющиеся данные литературы о свойствах инозитгексафосфорной кислоты обосновывают необходимость дальнейшего экспериментального и клинического исследования фитата кальция как вспомогательного средства для лечения некоторых сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

### ***Основные положения диссертации выносимые на защиту***

1. Фитат кальция обладает остеопротекторными свойствами.
2. Фитат кальция предупреждает и уменьшает выраженность острой гипокальциемии, развивающейся после экстирпации паращитовидных желез.
3. Фитат кальция по исследованным параметрам фармакологической активности превосходит кальция хлорид.
4. Фитат кальция обладает выраженной комплексообразующей активностью, что подтверждается его терапевтической эффективностью при экспериментальной свинцовой интоксикации.

### ***Личный вклад соискателя***

Автором проведен глубокий анализ отечественной и зарубежной литературы, обосновывающей актуальность темы исследования, подобраны и освоены адекватные современные экспериментальные модели, выполнена практическая часть работы, включающая в большом объеме фармакологические, физические и биохимические методики. Результаты систематизированы, проанализированы, научно обработаны и изложены в представляемой к защите диссертации.

Необходимые компьютерно-томографические исследования проведены на базе отделения рентгенологических и компьютерных исследований НИИ онкологии МЗ РБ совместно с к. м. н. Вагановым Ю. В. Работа выполнена на кафедре фармакологии и в ЦНИЛ БГМУ под научным руководством проф. Захаревского А.С. и ст. научного сотрудника Чумакова В.Н.

### ***Апробация результатов диссертации***

Основные положения работы выносимые на защиту были изложены на научной конференции «Актуальные проблемы современной медицины», Минск, 1997г., семинаре, посвященном изучению свойств инозитгексафосфорной кислоты, Миннесота, США, 2000г., заседании

сотрудников кафедры фармакологии БГМУ, 2001г., совместном собрании кафедр фармакологии, биохимии, общей химии и ЦНИЛ БГМУ, 2001г.

### ***Опубликованность результатов***

Положения, выносимые на защиту, и основные результаты диссертационной работы отражены в 9 публикациях (из них: 5 статей в журналах «Рецепт», «Здравоохранение», «Весці НАН Беларусі», статья в сборнике трудов молодых ученых МГМИ, 2-ое тезисов в сборниках республиканских конференций и 1 тезисы в сборнике международной конференции). Общее количество страниц опубликованных материалов – 24.

### ***Структура и объем диссертации***

Диссертация состоит из общей характеристики работы, обзора литературы по теме, описания материалов и методов исследования, изложения полученных результатов и их обсуждения (4 главы), заключения и списка литературы, включающего 132 источника. Работа изложена на 85 страницах, среди них объем, занимаемый иллюстрациями и таблицами, составляет около 12 страниц.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

***Материалы исследования.*** Опыты проведены на 273 рандомизированных белых крысах-самцах стадного разведения, полученных из питомника «Раполово», Санкт-Петербург. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Необходимые болезненные процедуры выполнялись под наркозом (гексенал).

***Методы исследования.*** Для исследования фармакологических свойств фитата кальция были использованы следующие экспериментальные модели:

### ***Стероидный остеопороз у белых крыс***

Остеопороз воспроизводили ежедневным внутривентральным введением животным гидрокортизона в дозе 40 мг/кг в сутки в течение трех недель /Каратабанова, 1985; Lopez, 1985; Tam, 1981/. Контрольная группа крыс получала внутривентрально физиологический раствор в тех же объемах. Критериями оценки развития остеопороза служили изменения плотности костной ткани и показателей фосфорно-кальциевого обмена наряду с изменениями общего состояния животных /Avioli, 2000/. По окончании курса введения гидрокортизона у животных всех групп собирали суточную мочу.

Кровь для исследования биохимических показателей брали из сонной артерии под гексеналовым наркозом на 22-е сутки. В сыворотке крови определяли содержание ионов кальция, фосфора, креатинина, мочевины,

щелочной фосфатазы и белка на биохимическом анализаторе («Эбот-спектрум», США). В моче определяли содержание кальция, фосфора, креатинина, мочевины.

Плотность костной ткани определяли на уровне грудного и крестцового отделов позвоночника с помощью компьютерного томографа «Somatom-CR» («Сименс», Германия) и оценивали в единицах Хаунсвилда (Ед Н) /Ваганов Ю.В., 1995/.

Лабораторные животные (белые крысы, самцы, массой 100-140 г) были поделены на 6 групп по 7 особей в каждой. Животные первой группы служили контролем. Вторая группа получала гидрокортизон. Животным третьей группы, кроме гидрокортизона, внутривенно через зонд вводили хлорид кальция в дозе 50 мг/кг, который служил препаратом сравнения. Животным последующих групп (4-ой, 5-ой и 6-ой) в дополнение к гидрокортизону вводили внутривенно фитат кальция в дозах 25, 50 и 75 мг/кг, соответственно.

#### Острая гипокальциемия у белых крыс

Гипокальциемию у крыс воспроизводили посредством оперативного удаления паращитовидных желез. Удаление желез проводили с двух сторон (рис. 2.1) под гексеналовым наркозом /Кабак, 1968; Olds 1979/. На этой модели проведено 2 серии опытов по определению профилактических и лечебных свойств фитата кальция.

Первая серия опытов проведена на 182 крысах, массой 200 - 300 г. Животные были поделены на 3 группы. У животных 1 группы бралась кровь для определения в ней содержания кальция и фосфора до паратиреоидэктомии и через 4, 6 ч., 1, 2, 3, 5, 10, 20 и 30 сут. после нее /Matsumoto et al., 1989, Takahiro et al., 1996, Somell et al., 1976/. Во второй группе животным на следующий день после операции вводился кальция фитат внутривенно в дозе 50 мг/кг однократно. Через определенное время (1 сут. и 1, 3, 6 ч., 2, 5 и 10 сут.) от начала эксперимента у крыс забирали кровь для определения в ней уровня кальция и фосфора. Третьей группе животных вводили в тех же условиях, что и группе 2, препарат сравнения кальция хлорид в дозе 50 мг/кг. Содержание кальция и фосфора в крови определяли с помощью набора реактивов фирмы «Ляхема» (Чехия).

Во второй серии опытов изучались профилактические свойства фитата кальция. Исследования проведены на 28 крысах, разделенных на 4 группы по 6 особей в каждой. Животные первой группы служили контролем. Второй группе животных была проведена паратиреоидэктомия. Третьей и четвертой группам животных за 30 мин. до оперативного вмешательства внутривенно вводили кальция фитат и кальция хлорид соответственно, в дозе 25 мг/кг.



О фосфорно-кальциевом обмене судили по биохимическим показателям крови (кальций, фосфор, мочеви́на, креатинин, щелочная фосфатаза, общий белок) и мочи (кальций, фосфор, мочеви́на, креатинин). Исследования крови и мочи проводили с помощью многоканального биохимического анализатора «Эбот-спектрум» (фирма «Эбот», США).

#### Физико-химическое определение свинецсвязывающих способностей фитата кальция и фитата лития

Связывающую способность (емкость) фитатов оценивали по убыли свинца из растворов  $Pb(NO_3)_2$ . Для этого в колбу с притертой пробкой, содержащую 25 мл 0,001н или 0,01н раствора  $Pb(NO_3)_2$ , вносили 0,1 г исследуемого препарата. Содержимое колбы тщательно перемешивали, выдерживали в течение суток и затем фильтровали с целью удаления дисперсной фазы, которая представляла собой нерастворимый комплекс препарата с катионами свинца. Содержание свинца в фильтрате определяли с использованием атомно-эмиссионного спектрометра на индуктивно-связанной плазме ARL-3410+ (Германия). Емкостные свойства оценивали по количеству (миллиграмм) свинца, связывающегося одним граммом препарата.

#### Свинцовая интоксикация у белых крыс

Белым крысам внутрижелудочно вводили ацетат свинца в дозе от 100 до 1000 мг/кг в течение 10 дней. Ежедневное повышение дозы составляло 100 мг/кг. Животные были поделены на 3 группы по 7 особей в каждой. Первой группе животных вводился ацетат свинца. Второй и третьей группе животных, кроме ацетата свинца вводили кальция фитат в дозах 50 и 100 мг/кг, соответственно. На 1, 5 и 10 день опыта у крыс забирали кровь, надрезая кончик хвоста. Развитие и выраженность анемии оценивали по содержанию в крови эритроцитов и гемоглобина /Лазарев, 1954/.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента. Для этого использовали пакет компьютерных программ Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Влияние фитата кальция на развитие экспериментального стероидного остеопороза у белых крыс*

Одним из основных показателей, характеризующих развитие остеопороза, является снижение костной плотности, что и наблюдалось в группе животных, получавших гидрокортизон (табл. 1). Так, в этой группе животных, плотность костной ткани в грудном отделе позвоночника снизилась на 32,2%, в крестцовом отделе на - 38,3%. Остеопеническое

действие глюкокортикостероидов, по-видимому, обусловлено усилением резорбции костной ткани и угнетением ее формирования вследствие развития вторичного гиперпаратиреоза, снижения всасывания кальция в кишечнике и уменьшения его реабсорбции в почечных канальцах /Reid, 2000; Avioli, 2000/. Глюкокортикостероиды оказывают также непосредственное влияние на костную ткань, в частности, они стимулируют резорбцию кости остеокластами, ингибируют созревание остеобластов и синтез ими основного белка костного матрикса, а также, как полагают некоторые авторы /Avioli, 2000/, изменяют направление дифференцировки костных клеток с линии остеобластов на адепоциты и стимулируют явления апоптоза остеобластов.

Таблица 1

Влияние фитата кальция на плотность костной ткани при экспериментальном остеопорозе у белых крыс ( $X \pm Sx$ ,  $n=7$ )

Отдел позвоночника	Плотность костной ткани (Ед Н)					
	Контроль	Гидрокортизон - 40 мг/кг, внутрибрюшинно				
		-	Са хлорид		Са фитат	
	1 гр.	2 гр.	50мг/кг 3гр.	25мг/кг 4 гр.	50мг/кг 5 гр.	75мг/кг 6 гр.
Грудной	319±10	216±5*	267±4**	326±8** ***	275±6**	299±6** ***
Крестцовый	355±8	216±9*	282±13**	318±16**	292±14**	317±14**

\*- различия статистически достоверны по сравнению с контролем; \*\* - с гр.2; \*\*\* - с гр. 3 ( $p < 0,05$ )

При одновременном с гидрокортизоном введении кальция хлорида (гр.3) снижение плотности костей было меньшим: 16,3% в грудном отделе позвоночника и 20,5% в крестцовом.

В группе 4, получавшей одновременно с гидрокортизоном фитат кальция (25 мг/кг), нарушения плотности отсутствовали (грудной отдел позвоночника) или были мало выраженными (снижение на 10,4% в крестцовом отделе). Защитный эффект фитата кальция в отношении костной ткани наблюдался также в 5-ой и 6-ой группах животных, получавших одновременно с гидрокортизоном фитат кальция в дозах 50 и 75 мг/кг. Уменьшение плотности костной ткани при введении фитата кальция было более выраженным, чем при введении кальция хлорида.

Таким образом, по результатам компьютерной томографии, введение крысам с экспериментальным остеопорозом фитата кальция (гр. 4-6),

практически, предупреждает деструктивные изменения в костной ткани, а при использовании хлорида кальция (гр.3) остеопротекторное действие выражено значительно слабее. Отмеченное действие исследуемых препаратов может быть обусловлено тем, что повышенное поступление кальция замедляет развитие вторичного гиперпаратиреоза под действием глюкокортикостероидов и, соответственно, последующие деструктивные процессы в костной ткани. Более высокая эффективность кальция фитата, по сравнению с кальцием хлоридом, возможно, связана со способностью фитиновой кислоты повышать регенеративные процессы в костной ткани /Исламбеков У.С., 1974/, а также с тем, что фосфор, содержащийся в препарате, способствует задержке кальция в костях /Франке Ю., 1995/. Кроме того, при действии фитазы микрофлоры и эпителия кишечника из фитиновой кислоты (инозитгексафосфата) образуется не только неорганический фосфор, но и биологически активный дериват - мембранопроницаемый инозиттрифосфат, включающийся в фосфоинозитидный обмен организма /Schultz e.a., 1998/. Также было показано /Gomes e.a., 1984; Magrill, 1973/, что фитиновая кислота и продукты ее деградации (инозитолфосфаты) способны адсорбироваться гидроксиапатитом, образуя мономолекулярный слой и тем самым, снижая его резорбцию.

Развитие гидрокортизонового остеопороза у крыс было сопряжено со сдвигом ряда биохимических показателей крови и мочи.

Как видно из таблицы 2, у животных, которым в течение 3-х недель вводился гидрокортизон, отмечалось достоверное снижение уровня фосфора и мочевины в сыворотке крови, а также тенденция к падению активности щелочной фосфатазы. Указанные биохимические сдвиги являются дополнительным подтверждением развития экспериментальной стероидной остеопатии. Снижение концентрации фосфатов в крови, как известно, служит одним из диагностических критериев остеопороза /Герасимов А.М., Фурцева Л.Н., 1986/ и, по мнению ряда исследователей, оно обусловлено гиперпродукцией паратиреоидного гормона в ответ на введение глюкокортикостероидов /Сое F.L., 1982/. Щелочная фосфатаза в большом количестве содержится в костной ткани и является маркером костеобразования. Снижение ее уровня в крови свидетельствует о супрессии этого процесса /Avioli, 2000/.

Проведенные исследования показали, что введение крысам хлорида кальция (гр.3) предупреждает индуцированное гидрокортизоном снижение содержания мочевины в крови, а отмечаемые изменения уровня фосфора не устраняются.

В значительно большей степени биохимические показатели сыворотки крови приближались к контрольным при использовании фитата кальция в дозах 25 и 50 мг/кг. При применении фитата кальция в дозе 75 мг/кг сывороточный уровень фосфора оставался сниженным.

Таблица 2

Влияние фитата кальция на изменение биохимических показателей сыворотки крови белых крыс при экспериментальном остеопорозе

Исследуемые показатели X±Sx	Серии опытов (n=7)					
	Контроль	Гидрокортизон – 40 мг/кг, внутривнутрибрюшинно				
		-	Са хлорид	Са фитат, мг/кг		
	50	25	50	75		
1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.	5 гр.	6 гр.	
Кальций (ммоль/л)	3,19±0,23	2,88±0,16	3,33±0,22	3,17±0,22	2,65±0,03 *	2,73±0,13
Фосфор (ммоль/л)	2,79±0,22	1,79±0,1*	2,09±0,16*	2,41±0,31	2,32±0,38	1,83±0,21*
Щелочная фосфатаза (ЕД/л)	633±70	519±45	575±108	633±116	627±52	535±170
Креатинин мкмоль/л	57,5±8,1	45,6±3,3	55,1±4,5	59,1±8,0	65,2±14,4	42,2±3,8
Мочевина ммоль/л	6,74±0,96	4,03±0,2*	5,98±0,95	7,38±1,16**	8,72±1,2**	6,03±0,4**
Общий белок (г/л)	76,6±4,7	79,1±5,0	87,4±5,8	84,9±8,7	65,9±3,6	67,2±4,4

\* - различия статистически достоверны по сравнению с контролем; \*\* - по сравнению с группой 2 (p<0,05).

У всех животных, получавших фитат кальция (гр. 4-6), отмечалось выраженное повышение экскреции кальция с мочой, составившее в среднем 124% при неизменившемся суточном диурезе, экскреции фосфора, креатинина, мочевины (см. табл. 3).

Масса животных всех опытных групп понизилась к концу эксперимента на 20-30%. По всей видимости, это связано с катаболическим и миопатическим /Nakagok e.a., 1999/ действием гидрокортизона, так как животные контрольной группы за это время прибавили в весе (на 14%). Понижение веса лабораторными животными на фоне введения кортикостероидов, и в частности, кортизола в соответственном режиме, отмечается и другими авторами /Lopez e.a., 1985/.

Таким образом, применение фитата кальция в опытах на белых крысах с экспериментальным стероидным остеопорозом, способно предупреждать развитие структурных нарушений костной ткани, вызываемых гидрокортизоном, и уменьшать сопутствующие изменения ряда биохимических показателей крови.

Таблица 3

Влияние фитата кальция на изменение биохимических показателей мочи белых крыс при экспериментальном остеопорозе

Исследуемые показатели X±Sx	Серии опытов (n=7)					
	Контроль	Гидрокортизон – 40 мг/кг, внутривнутрибрюшинно				
		-	Са хлорид	Са фитат, мг/кг		
	1 гр.	2 гр.	50	25	50	75
	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.	5 гр.	6 гр.
Кальций (мкмоль/сут./100 г)	14,3±4,7	18,12±3,1	22,8±4,9	38,1±9,1*	28,7±6,9	29,2±5,1*
Фосфор (мкмоль/сут./100 г)	291±106	272±55,6	225±38,5	239,4±24	254,8±37	296±52
Креатинин (мкмоль/сут./100 г)	23,5±3,8	19,8±2,9	18,1±2,2	18±1,7	17,5±3,2	18,8±3,5
Мочевина (мкмоль/сут./100 г)	1541±477	1400±261	1608±302	1562±225	1270±165	1491±240
Диурез (мл/сут./100 г)	10,9±1,85	7,36±1,36	8,4±1,58	8,86 ±1,49	7,2±1,09	7,59±1,04

\*- различия статистически достоверны по сравнению с контролем (p<0,05)

***Эффективность применения фитата кальция при острой гипокальциемии***

Экстирпация паращитовидных желез у крыс приводила к нарушению фосфорно-кальциевого баланса крови, что согласуется с данными других авторов /Жуковский, 1992; See et al., 1997/. Так, у паратиреоидэктомированных животных наблюдалось выраженное снижение уровня кальция на (62%) и повышение фосфора (на 46%), по сравнению с контрольными крысами. Уже через час после введения на этом фоне исследуемых препаратов, уровень кальция в сыворотке крови повышался на 50%. В последующие сутки кальций крови в фитатной группе был выше показателей у оперированных животных на 98%, в то время как в группе с кальция хлоридом только на 64% (p<0,05). После введения фитата кальция отмечалась также тенденция к повышению уровня фосфора (p>0,05).

Биохимические результаты, полученные в серии опытов с предварительным введением препаратов кальция, также выявили у паратиреоидэктомированных животных снижение в сыворотке крови кальция (на 35%) и повышение фосфора (на 47%). Кроме того было отмечено увеличение креатинина и общего белка (табл. 4). Одной из возможных причин изменения уровня креатинина в этой и последующих группах могла послужить развившаяся гиперпротеинемия, которая в свою очередь может быть обусловлена повышением уровня реактивных белков в ответ на

оперативное вмешательство, а также следствием кровопотери, имевшей место во время операции.

Таблица 4

Влияние кальция фитата на биохимические показатели крови у крыс с острой гипокальциемией, вызываемой экстирпацией паращитовидных желез (препарат вводился до операции)

Исследуемые показатели (X±Sx)	Группы животных (n=6)			
	Контроль	ПТЭ	ПТЭ + Са фитат 25 мг/кг	ПТЭ + Са хлорид 25 мг/кг
	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
Кальций (ммоль/л)	2,34±0,19	1,52±0,16*	1,78±0,27	1,57±0,22*
Фосфор (ммоль/л)	2,38±0,13	3,50±0,19*	4,08±0,28*	3,23±0,44
ЩФ-аза (ЕД/л)	531,0±45,0	422,6±47,7	599,0±41,6 **	449,5±53,3
Мочевина (ммоль/л)	5,16±0,49	7,22±0,82	10,65±1,74*#	6,16±0,52
Креатинин (мкмоль/л)	27,1±1,21	39,7±1,21*	66,45±1,1* # **	38,1±3,65*
Общий белок (г/л)	72,1±1,67	82,1±3,08*	87,7±3,55* #	75,7±3,36

\* - различия статистически достоверны (p<0,05) по сравнению с гр. 1; \*\* - с гр.2; # - с гр.4

Введение кальция фитата предотвращало выраженную гипокальциемию. У крыс этой группы показатели кальция крови достоверно не отличались от контроля (снижение составило 24%), а показатели фосфора достоверно превышали уровень фосфора не только у оперированных, но и у здоровых животных. По сравнению с контролем увеличение фосфора составило 71%. Это может быть связано с гидролизом фитата кальция в кишечнике с образованием эфиров фосфорной кислоты /Iqbat, 1994; Sandberg e.a., 1987/.

В сыворотке крови животных, получавших фитат кальция, отмечался рост таких показателей, как белок, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза. Повышение уровня мочевины может быть обусловлено как гиперпротеинемией (синтез мочевины тесно связан с распадом нуклеотидов), так и гиперфосфатемией /Колб, 1982/. Последнее обстоятельство могло повлиять и на уровень креатинина, синтез которого идет с участием фосфорных кислот /Меньшиков, 1987/. Рост щелочной фосфатазы, вероятно, обусловлен тем, что она является ферментом, гидролизующим эфиры фосфорной кислоты /Яковенко, 1988/. Подтверждением данных предположений может служить и тот факт, что у животных, получавших кальция хлорид, не наблюдалось аналогичных изменений.

Таблица 5

Влияние кальция фитата на биохимические показатели мочи у крыс с экспериментальной гипокальциемией, вызываемой экстирпацией паразитовидных желез (препарат вводился до операции)

Исследуемые показатели (X±Sx)	Группы животных (n=6)			
	Контроль	ПТЭ	ПТЭ+Ca фитат	ПТЭ+Ca хлорид
	1 гр.	2 гр.	3 гр.	4 гр.
Кальций (мкмоль/сут./100г)	4,59±1,3	11,3±2,8*	12,9±5,2	8,3±1,05*
Фосфор (мкмоль/сут./100г)	142±21,4	149±39	114,4±44,3	98,8±41,5
Креатинин (мкмоль/сут./100г)	12,5±1,3	13,7±1,5	9,5±1,9	9,6±0,5
Мочевина (мкмоль/сут./100г)	546,6±68,3	759±166	518,3±101,4	613,5±75,7
Диурез мл/сут./100г	3,47±0,45	6,5±1,83	3,75±0,23	5,25±1,94

\* - различия статистически достоверны по сравнению с контролем (p<0,05)

У паратиреоидэктомированных животных отмечалась повышенная экскреция кальция, которая существенно не изменялась после введения исследуемых препаратов кальция (см. табл.5).

Полученные в двух сериях опытов результаты биохимических исследований можно использовать для утверждения, что фитат кальция способен всасываться из желудочно-кишечного тракта у крыс и оказывать системное действие на организм животных. Всасывание фитата кальция, по данным литературы, возможно путем диссоциации в кислой среде желудка (рН желудочного сока у крыс 2.0 – 4.0 /Krinke, 200/), при этом по мере уменьшения рН, как свидетельствуют литературные данные, высвобождение ионизированного кальция из комплекса с фитиновой кислотой увеличивается /Vohra, 1965/. Второй механизм – это гидролиз с помощью фермента фитазы /Matsui, 1999/. Фитаза содержится в слизистых клетках 12-перстной кишки и тонкого кишечника, а также синтезируется микрофлорой толстого кишечника и поступает в организм из вне с продуктами питания /Williams, 1985/. Как показали последние исследования, фитаза проявляет кальций-зависимые каталитические свойства. Для ее активации необходимо связывание кальция, как с ферментом, так и с субстратом, т.е. фитаза способна активно гидролизовать кальций – фитатный комплекс /Oh, 2001/. Образующиеся при этом инозитолфосфаты (5, 4, 3, 2, 1), также как и сама инозитгексафосфорная кислота способны быстро всасываться из желудочно-кишечного тракта и

транспортироваться в различные органы и ткани организма /Sakamoto e.a., 1993; Sandberg e.a., 1993/.

***Комплексообразующие свойства фитата кальция и фитата лития***

Комплексообразующие свойства фитата кальция и фитата лития оценивали по способности связывать свинец в растворах ацетата свинца.

Таблица 6

Комплексообразующая способность фитата кальция и фитата лития

Варианты эксперимента (пробы)	Концентрация свинца (мг/л)	Емкость препарата (мг/г)
1. 0,001н р-р Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 25 мл (контроль 1)	116,5	
2. 0,001н р-р Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 25 мл + кальция фитат 0,1 г	0,3	29
3. 0,001 н р-р Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 25 мл + лития фитат 0,1 г	101,2	3,8
4. 0,01 н р-р Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 25 мл (контроль 2)	1199,0	
5. 0,01 н р-р Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 25 мл + кальция фитат 0,1 г	1,0	300
6. 0,01 н р-р Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 25 мл + лития фитат 0,1 г	534,1	166
7. 0,01 н р-р Pb(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> 25 мл + кальфасорб 0,1 г	560,6	160

Исследования показали, что фитат кальция обладает высокой способностью связывать катионы свинца (табл. 6). Так, фитат кальция, внесенный в 0,001н раствор Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, связывает в расчете на 1 г 29 мг свинца. Это в 7,6 раза больше, чем был способен связать фитат лития. При увеличении исходного содержания свинца в растворе Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> в десять раз количество связанного фитатом кальция свинца увеличивалось на порядок, а способность фитата лития оставалась, по-прежнему, относительно низкой. Более высокие емкостные характеристики у фитата кальция установлены и по сравнению с энтеросорбентом «Кальфасорб», активным компонентом которого является ортофосфат кальция в форме гидроксиапатита (табл. 6).

Полученные результаты свидетельствуют также о том, что фитат кальция является более сильным комплексоном, чем фитиновая кислота, так



как по литературным данным /Tsao, 1997/ 1 грамм фитиновой кислоты способен связывать из 0,001н раствора  $Pb(NO_3)_2$  всего 7,4 мг свинца.

### **Влияние фитата кальция на развитие свинцовой интоксикации у белых крыс**

С учетом установленных комплексообразующих свойств фитата кальция, более выраженных, чем у фитата лития и фитиновой кислоты, была оценена фармакологическая эффективность фитата кальция при интоксикации свинцом.

Таблица 7

Влияние фитата кальция на развитие свинцовой интоксикации у белых крыс

Исследуемые показатели $X \pm Sx, n=7$	Время введения (дни опыта)					
	Первый день	%	Пятый день	%	Десятый день	%
контроль						
Гемоглобин (г/л)	142±4	100	134±5	-5,6	118±5*	-17
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	5,48±0,14	100	5,17±0,06	-5,7	4,8±0,07*	-13
Масса тела (г)	253±7	100	232±8	-8,3	230±8	-9,1
Фитат кальция 50 мг/кг						
Гемоглобин (г/л)	130±4	100	128±3	0	120±3,6	-7,7
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	5,29±0,14	100	5,29±0,14	0	4,93±0,16	-6,8
Масса тела (г)	258±9	100	242±7	-6,2	235±10	-8,9
Фитат кальция 100 мг/кг						
Гемоглобин (г/л)	128±3	100	124±4	-3,1	108±2*	-15,6
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	5,13±0,04	100	5,04±0,12	-1,8	4,65±0,07*	-9,4
Масса тела (г)	246±7	100	223±3*	-9,3	229±7	-6,9

\*- различия статистически достоверны по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ )

С этой целью белым крысам вводили ежедневно в течение 10 дней ацетат свинца, в нарастающей дозе от 100 до 1000 мг/кг, внутрижелудочно /Лазарев, 1954/. Постепенно у крыс развилась выраженная интоксикация, проявлявшаяся снижением психомоторной активности, уменьшением количества съедаемого корма, тенденцией к снижению массы тела и выраженной анемией. Так, уровень гемоглобина и эритроцитов в данной группе животных уменьшился к 10 дню на 17 и 13 % соответственно (табл. 7).

Введение фитата кальция в дозе 50 мг/кг, внутрижелудочно, предотвращало развитие анемии, вызываемой у крыс ацетатом свинца ( $p < 0,05$ ).

Защитное действие фитата кальция может быть связано со следующими факторами: комплексообразующими свойствами фитата кальция в отношении свинца /Vohra, 1965/; способностью кальция конкурировать со

свинцом за места связывания с важнейшими ферментами /Суханов, 1990/; противоанемическими свойствами инозита, образующегося при расщеплении инозитгексафосфорной кислоты /Нановская, 1992/. Кроме того, эффект фитата кальция может быть также обусловлен содержащимся в препарате фосфором, недостаток которого способствует задержке в организме поступившего свинца /Grant, 1938/.

Не совсем ясно, почему двукратное увеличение дозы фитата кальция (100 мг/кг) не сопровождалось развитием защитного действия. Возможно, это связано с тем, что в чрезмерно высоких концентрациях кальций слабее абсорбирует свинец /Barton, 1978/.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Фитат кальция в дозах 25-50 мг/кг предупреждает структурно-функциональные нарушения костной ткани, наблюдающиеся при экспериментальном стероидном остеопорозе у белых крыс. Плотность костной ткани позвоночника животных, измеряемая с помощью компьютерного томографа, при введении гидрокортизона снижается на 32,2 – 38,3%, а после применения фитата кальция либо сохраняется на уровне контрольных животных (грудной отдел позвоночника), либо снижение плотности составляет только 10,4% (крестцовый отдел позвоночника) /4, 9/.

2. Фитат кальция замедляет развитие острой гипокальциемии, развивающейся у крыс после двусторонней паратиреоидэктомии. После операции содержание кальция в сыворотке крови у белых крыс уменьшается на 62 %, а уровень фосфора повышается на 46%. Предварительное (до операции) и последующее (через 1 сутки после операции) введение фитата кальция предотвращает или нивелирует наблюдаемый после операции дисбаланс кальциевого обмена /1, 2/.

3. Фитат кальция по остеопротекторной активности превосходит препарат сравнения кальция хлорид. При введении белым крысам с экспериментальным остеопорозом кальция хлорида (в эквивалентных дозах) снижение плотности костной ткани составляло в грудном отделе позвоночника 16% и в крестцовом - 19 %. В тоже время по кальцийсберегающему действию, наблюдающемуся при острой гипокальциемии, развивающейся у белых крыс после паратиреоидэктомии, сравниваемые препараты кальция существенно не различаются /8, 9/.

4. Фитат кальция обладает выраженными комплексообразующими свойствами. Сорбционная способность (емкость) фитата кальция, определяемая в 0,01н растворе ацетата свинца, составляет 300 мг свинца в расчете на 1 г фитата кальция, в то время как емкость препарата сравнения фитата лития равна 166 мг /6/.

5. Фитат кальция замедляет развитие свинцовой интоксикации у белых крыс. Повторное ежедневное введение белым крысам ацетата свинца в возрастающих дозах от 100 до 1000 мг/кг сопровождается снижением содержания гемоглобина (на 17 %) и эритроцитов (на 13%). Введение животным фитата кальция в дозе 50 мг/кг предотвращает нарушения кроветворения /7/.

6. Результаты проведенного фармакологического исследования фитата кальция подтверждают имеющиеся в литературе данные о том, что металлопроизводные инозитгексафосфорной кислоты оказывают системное действие при энтеральном введении /1, 2, 4, 6, 7, 8, 9/.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рудник О.А., Захаревский А.С., Чумаков В.Н., Урбан А.С. Гипокальциемия после экстирпации паращитовидных желез у крыс и влияние на нее фитата кальция // Девятый съезд Белорусского общества физиологов: Тез. докл., Минск, 5 –6 сент. 1996 г. / Бел. общ. физиол. Акад. наук белор. и др. – Минск, 1996. – С.91.
2. Рудник О.А., Нановская Т.Н. Изучение резорбции фитата кальция из желудочно-кишечного тракта // Актуал. пробл. совр. мед-ны: Тез. докл. науч. конф., Минск, 24-25 апр. 1997 г. / Мин-во здравоохр. РБ. Минск. гос. мед. ин-т. – Минск, 1997. – С. 78–80.
3. Рудник О.А., Захаревский А.С. Кальцийсодержащие лекарственные препараты // Рецепт. - 1998. - №5. – С.79-81.
4. Рудник О.А. Эффективность фитата кальция при экспериментальном остеопорозе: Тр. молодых ученых / Минск. гос. мед. ин-т. – Минск, 1998. – С.231-234.
5. Махмеджанова К.С., Камилов Х.М., Рудник О.А. Металлопроизводные фитина как новые лекарственные средства // Рецепт. – 1998. - №4. – С.106-109.
6. Рудник О.А., Захаревский А.С., Морозова А.И. Способность производных инозитгексафосфорной кислоты связывать свинец // Весці акад. навук: Сер. біял. навук. – 2001. - № 4. С. 117-118.
7. Рудник О.А., Захаревский А.С. Эффективность применения фитата кальция при свинцовой интоксикации // Здравоохранение. – 2001. - № 11. С. 42-43.
8. Захаревский А.С., Рудник О. А. Фармакологические свойства фитата кальция // Новые лекарственные средства: синтез, технология, фармакология, клиника: Тез. межд. науч. конф., Минск, 14-16 ноября 2001 г. / Минск, 2001. – С. 52.
9. Захаревский А.С., Чумаков В.Н., Рудник О.А., Ваганов Ю.В. Влияние фитата кальция на развитие экспериментального остеопороза // Весці акад. навук: Сер. мед. навук. – 2002. – №2. С.

## РЭЗІЮМЭ

### Руднік Вольга Аляксандрауна Фармакалагічныя ўласцівасці некаторых вытворных іназітгексафосфарнай кіслаты

**Ключавыя словы:** фітат кальцыю, фітат літыю, гіпокальцыемія, паратырэаідэктомія, астэапароз, глюкокартыкоіды, комплексаўтварэнне, свінец, анемія.

**Аб'ект даследавання:** фітат кальцыю і фітат літыю – металавытворныя іназітгексафосфарнай кіслаты.

**Прадмет даследавання:** эксперыментальнае даследаванне фармакалагічных уласцівасцей фітата кальцыю і фітата літыю на мадэлях астэапароза, гіпакальцэміі, свінцовай іі, якія ўзнаўляюцца ў белых пацукоў.

**Мэта працы:** даследаванне астэапаратэктарных і комплексаўтваральных уласцівасцей вытворных іназітгексафосфарнай кіслаты - фітата кальцыю і фітата літыю.

**Метады даследавання:** фармакалагічныя (мадэліраванне стэроіднага (гідракартызонавага) астэапарозу у белых пацукоў; вострай гіпакальцыеміі пры дапамозе двухбаковай экстырпацыі парашчытападобных залоз у белых пацукоў: свінцовай інтаксікацыі, якая ўзнаўляецца паўторным увядзеннем белым пацукам ацэтата свінцу, у дозах, якія ўвесь час павялічваюцца, фізіка-хімічныя (вывучэнне паказчыкаў кальцый-фосфарнага абмену ў крыві і ў мачы), гематалагічныя (вызначэнне эрытрацытаў і гемаглабіну), статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** упершыню устаноўлена, што фітат кальцыю валодае астэапаратэктарнымі ўласцівасцямі: папярэджвае парушэнні шчыльнасці касцявой тканкі, якія вызначаюцца метадам камп'ютэрнай тамаграфіі, пры эксперыментальным стэроідным астэапарозе; папярэджвае развіццё вострай гіпакальцыеміі пасля двухбаковай паратыроідэктаміі у белых пацукоў; валодае комплексаўтваральнымі якасцямі ў адносінах ацэтату свінцу, якія выражаны мацней, чым фітат літыя; запавольвае развіццё анеміі у белых пацукоў, якая развіваецца пры інтаксікацыі ацэтатам свінцу; прафілактычнае і лячэбнае дзеянне фітату кальцыя выражана мацнее, чым у прэпарата параўнання кальцыю хларыда. Вынікі праведзеных даследаванняў абгрунтоўваюць мэтазгоднасць правядзення клінічных выпрабаванняў фітату кальцыю з мэтай вызначэння магчымасці выкарыстання яго для лячэння і прафілактыкі астэапарозу, гіпапаратэозу і сатурнізму. Далейшы сінтэз і фармакалагічнае даследаванне вытворных іназітгексафосфарнай кіслаты належыць лічыць перспектыўным.

**Вобласць прымянення:** фармакалогія, клінічная фармакалогія, эндакрыналогія, тэрапія.

## РЕЗЮМЕ

### Рудник Ольга Александровна Фармакологические свойства некоторых производных инозитгексафосфорной кислоты

**Ключевые слова:** фитат кальция, фитат лития, паратиреоидэктомия, остеопороз, глюкокортикоиды, комплексообразование, свинец, анемия.

**Объект исследования:** фитат кальция и фитат лития - металлопроизводные инозитгексафосфорной кислоты.

**Предмет исследования:** экспериментальное исследование фармакологических свойств фитата кальция на моделях остеопороза, гипокальциемии, свинцовой анемии, воспроизводимых у белых крыс, и комплексообразующих свойств фитата кальция и фитата лития в опытах *in vitro*.

**Цель работы:** исследование остеопротекторных и комплексообразующих свойств производных инозитгексафосфорной кислоты - фитата кальция и фитата лития.

**Методы исследования:** фармакологические (моделирование стероидного (гидрокортизонового) остеопороза у белых крыс; острой гипокальциемии посредством двусторонней экстирпации паращитовидных желез у белых крыс; свинцовой интоксикации, воспроизводимой повторным введением белым крысам ацетата свинца в возрастающих дозах), физико-химические (изучение комплексообразующих свойств фитатов кальция и лития), биохимические (изучение показателей кальций-фосфорного обмена в крови и моче), гематологические (определение эритроцитов и гемоглобина), статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** впервые установлено, что фитат кальция обладает остеопротекторными свойствами: предупреждает нарушения плотности костной ткани при экспериментальном стероидном остеопорозе; предупреждает развитие острой гипокальциемии после двусторонней паратиреоидэктомии у белых крыс; обладает комплексообразующими свойствами в отношении ацетата свинца, более выраженными, чем у фитата лития; замедляет развитие анемии у белых крыс, развивающейся при интоксикации ацетатом свинца; профилактическое и лечебное действие фитата кальция выражено сильнее, чем у препарата сравнения кальция хлорида. Результаты проведенных исследований обосновывают целесообразность проведения клинических испытаний фитата кальция с целью определения возможности использования его для лечения и профилактики остеопороза, гипопаратиреоза и сатурнизма. Дальнейший синтез и фармакологическое исследование производных инозитгексафосфорной кислоты следует считать перспективным.

**Область применения:** фармакология, клиническая фармакология, эндокринология, терапия.

## RESUME

**Rudnik Olga Aleksandrovna**

### **Pharmacological properties of some derivatives of inosithexaphosphoric acid**

**Key words:** calcium phytate, lithium phytate, hypocalcemia, parathyroidectomy, osteoporosis, glucocorticoids, chelation, lead, anemia.

**Object of studies:** calcium phytate and lithium phytate – metal derivatives of inosithexaphosphoric acid.

**Subject of studies:** Determination of pharmacological properties of the calcium phytate and lithium phytate using the experimental design of osteoporosis, hypocalcemia and lead anemia in rats.

**Study goal:** Investigation osteoprotective and chelation properties of the inosithexaphosphoric acid derivatives – calcium and lithium phytate.

**Study methods:** pharmacological (experimental design of the: steroid (hydrocortisone) osteoporosis in rats; acute hypocalcemia due to bisection of the parathyroid glands; lead intoxication, made by repeated administration to rats the lead acetate in the increasing doses), physico-chemical (studying of chelating properties calcium and lithium phytate), biochemical (assessment the calcium-phosphorus metabolism by measuring their concentration in serum and urine); hematological (determination of erythrocyte and hemoglobin in blood); statistical.

**Obtained results and their novelty:** it was firstly established that calcium phytate has an osteoprotective properties: prevent bone mass decline, determined by the computer tomography methods in osteoporotic rats; prevent development of the acute hypocalcemia after bisection of the parathyroid glands in rats; has chelations properties to lead acetate, which are more strong than lithium phytate has; slow down the progression of anemia in rats after lead intoxication; preventive and therapeutic effect of calcium phytate expressed more compared to calcium chloride. Investigation results make the base to continue clinical tests of calcium phytate in order to determine his abilities to cure and prevent osteoporosis, hypoparathyroidism and saturnism. Further synthesis and pharmacological investigation derivatives of inosithexaphosphoric acid should be considered as perspective.

**Area of application:** pharmacology, clinical pharmacology, endocrinology, therapy.