Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийн архагдуу хорон чанарын судалгаа

Д.Тэмүүлэн[1], М.Гандорж[1], Ч.Ерөөлт[1], Ц.Чимгээ[1], Б.Баасанжаргал[2], Х.Гэрлээ[3], Г.Энхмаа[1]

[1]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Эм судлалын тэнхим
[2]АШУҮИС, Био-Анагаахын сургууль, Физиологийн тэнхим
[3]"Алтан дуран хөгжил" лаборатори
Цахим шуудан: Temuulen2266@gmail.com, Утас: 86022266

Түлхүүр үг:
Харх
Биохими
Яс сийрэгжилт
Гистопатологийн шинжилгээ

Товч утга:
Үндэслэл: Кальцийн гидроксиапатит нь яс болон шүдний эдэд агуулагдах гол эрдэс бодис юм. Орчин үед кальцийн гидроксиапатитыг био-анагаах ухаанд эмийн бодисын ялгаралтыг хянах матриц болгох, ясны эд эсэд материал нөхөх зэргээр өргөнөөр хэрэглэдэг. Кальцийн гидроксиапатитыг уужхэрэглэх нь ясны хугарлын эдгэрэлтийг хурдасгаж, нөхөн төлжилтийг сэргээхээс гадна ясны сийрэгжилтээс урьдчилан сэргийлдэг. **Зорилго:** Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийн архагдуу хорон чанарыг судлах. **Арга, аргачлал:** Кальцийн гидроксиапатитын бэлдмэлийн архагдуу хорон чанарын судалгааг Эдийн Засгийн Хамтын Ажиллагааг Хөгжүүлэх Байгууллагын 423 дугаар удирдамжийн (OECD 423) дагуу хийж гүйцэтгэсэн. Хяналтын буюу эрүүл, туршилтын (1,2) бүлэгт тус бүр Вистар үүлдрийн 10 хархыг авч, эрүүл бүлэгт нэрмэл ус, туршилтын бүлэгт кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар 45 хоногийн турш өдөр бүр уулгаж, хархны ерөнхий байдал, хордлогын шинж тэмдэг, үхлийг ажиглаж бүртгэсэн. Туршилт судалгааны 46 дах хоногт хархны цусны ерөнхий шинжилгээ болон биохимийн шинжилгээг хийсэн. Эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит хэрэглэсэн хархны элэг, бөөр, зүрх, дэлүү ба ходоод зэрэг эрхтнийг авч, 10% буфер формалины уусмалд, бэхжүүлж, гистологийн шинжилгээний тодорхой дамжлагуудаар бэлтгэж, 5µм-ээр зүсэж, гематоксин эозиноор будаж, Olympus BX41 гэрлийн микроскопийг ашиглан, гистопаталогийн шинжилгээг хийсэн. **Үр дүн:** Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 45 хоногийн турш хэрэглэхэд харханд хордлого, зан төрхийн өөрчлөлтийн шинж тэмдэг ажиглагдаагүй бөгөөд туршилтын хугацаанд хархнууд бүгд амьд байсан. Кальцийн гидроксиапатитыг 45 хоногийн турш 1000 мг/кг ба 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны ийлдсийн Асат, Алат болон шүлтлэг фосфатаза, креатинин, мочевины хэмжээг эрүүл болон туршилтын бүлэг хооронд харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ($p>0.05$) ялгаа ажиглагдаагүй. Эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг хэрэглэсэн бүлэгт элэг, дэлүү, зүрх, бөөр ба ходоодны гистопатологийн шинжилгээнд эдгээр эрхтний эдийн хэвийн бүтэц хадгалагдсан байсан. **Дүгнэлт:** Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг уулгаж хэрэглэхэд элэг болон бөөрийг хордуулах нөлөөгүй байна. Кальцийн гидроксиапатитыг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны гистологийн шинжилгээнд бөөрний эдэд бага зэрэг завсрын эдийн шохойжилт, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн харханд ходоодны өнгөц шархлаа илэрсэн байна.

Үндэслэл: Ясны сийрэгжилт нь ясны эрдсийн нягтрал багасч, ясны бүтэц муудаж, ясны бат бөх чанар буурч, улмаар хугарал үүсэх мэдрэмтгий байдал нэмэгддэг ясны тогтолцооны өвчин юм.[1] Ясны сийрэгжилтийн эмнэлзүйн илрэл нь хугарал бөгөөд нийт хугарлын 80 орчим хувь нь ясны сийрэгжилттэй холбоотой байдаг.[2] Ясны хугарал нь амьдралын чанарыг бууруулах, нас барах, тахир дутуу болох, санхүүгийн дарамт ихсэх шалтгаан болдог тул хугарлын өндөр болон маш өндөр эрсдэлтэй хүмүүсийг эрт илрүүлж,

урьдчилан сэргийлэх болон ясны сийрэгжилтийн эмчилгээг оновчтой хийх шаардлагатай байна.[3]

Ясны сийрэгжилтийг анхдагч болон хоёрдогч гэж ангилдаг. Анхдагч ясны сийрэгжилт нь эмэгтэйчүүдэд цэвэршилтийн дараа болон 70-аас дээш насны эрэгтэй, эмэгтэй хүмүүст ихэвчлэн илэрдэг. Системийн өвчин, дотоод шүүрлийн өвчин, хорт хавдар нь хоёрдогч ясны сийрэгжилтийг үүсгэдэг байна. Үүнээс гадна удаан хугацааны глюкокортикоид эмчилгээ нь гэдэсний ханаар кальцийн шимэгдэлтийг бууруулж, шээсээр ялгарах кальцийг нэмэгдүүлж, сийвэн дэх бамбай булчирхайн даавруыг ихэсгэж, ясны алдагдалд хүргэдэг болохыг судлаачид тогтоосон байдаг.[4,5] Протоны шахуургыг хориглогч, эпилепсийн эсрэг, шээс хөөх, антикоагулянт ба циклоспорин А зэрэг эмийг удаан хугацаагаар хэрэглэх нь хүнд зэргийн ясны алдагдалд хүргэдэг бөгөөд мөн архи, тамхины хэрэглээ, хөдөлгөөний хомсдол, амьдралын буруу хэв маяг нь хоёрдогч ясны сийрэгжилтийг үүсгэдэг болохыг цөөнгүй судлаачид тэмдэглэсэн болно.[6–11]

Ясны сийрэгжилт өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх зорилгоор витамин Д болон эрдэс бодис агуулсан бүтээгдэхүүнийг хэрэглэхийг зөвлөсөн байдаг ч нийлэг аргаар гаргаж авсан кальцийн бэлдмэл нь өндөр өртөгтэй, гаж нөлөө ихтэй байдаг.[12] Иймээс байгалийн гаралтай, эмчилгээний үр дүнтэй, гаж нөлөө багатай, ясны сийрэгжилтийн эсрэг үйлдэлтэй бэлдмэл гаргаж авах шаардлагатай байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Бугын эврээс гаргаж авсан кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийн архагдуу хорон чанарыг судлах

Арга, аргачлал: Бид туршилт судалгаандаа “Монос-Фарм” ХХК-ны Эм судлалын хүрээлэнд үржүүлж байгаа Wistar үүлдрийн хархыг ашигласан. АШУҮИС-ийн Судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны №2022/3-08 шийдвэрээр судалгаа хийх ёс зүйн зөвшөөрөл авсан. Бугын эврээс гаргаж авсан кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийн архагдуу хорон чанарын судалгааг 200-250 гр жинтэй, Wistar үүлдрийн харханд OECD-407 удирдамжийн дагуу явуулсан.[13] Хяналтын буюу эрүүл, туршилтын (1,2) бүлэгт тус бүр 10 харх авч, эрүүл бүлэгт нэрмэл ус, туршилтын бүлэгт кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар 45 хоногийн турш өдөр бүр уулгасан.

Туршилт судалгааны 46 дах хоногт хархыг кетамин гидрохлоридоор мэдээгүйжүүлж, зүрхнээс хатгалт хийж цусыг авч, цусны ерөнхий шинжилгээ болон ийлдсийн Алат, Асат, шүлтлэг фосфатаза, креатинин ба мочевины хэмжээг тодорхойлсон.

Хархны биеийн жинг эхний өдөр ба 7, 14 дах хоногт хэмжсэн бөгөөд эрхтнүүдийн туйлын жинг хэмжиж, харьцангуй жинг (элэг, дэлүү, зүрх, уушги, бөөр) бодож, хяналтын болон туршилтын бүлэг хооронд харьцуулан судалсан.

Эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит хэрэглэсэн хархны элэг, бөөр, зүрх, дэлүү ба ходоод зэргийг авч, гистологийн шинжилгээний тодорхой дамжлагуудаар бэлтгэж, 5μм-ээр зүсэж, гематоксин эозиноор будаж, Olympus BX41 гэрлийн микроскопийг ашиглан, гистопаталогийн шинжилгээг хийсэн.[14,15]

Судалгааны үр дүнгийн статистик боловсруулалтыг STATA-14 программыг ашиглаж, бүлэг хооронд харьцуулалтыг one way ANOVA, Tukey-t test ашиглан хийв. $p<0.05$ утгыг статистикийн ач холбогдолтой гэж үзсэн.

Үр дүн: Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 45 хоногийн турш хэрэглэхэд хордлого, зан төрхийн өөрчлөлтийн шинж тэмдэг ажиглагдаагүй бөгөөд туршилтын хугацаанд хархнууд бүгд амьд байсан. Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг хэрэглэсэн хархнуудын биеийн жинг хэмжиж, хяналтын бүлэг болон бүлэг хооронд харьцуулан судлахад биеийн жин буурсан үзүүлэлт ажиглагдаагүй ($p>0.05$). Харин туршилтын эхний өдрийг 45 хоногтой харьцуулахад биеийн жин эрүүл буюу хяналтын бүлэгт статистик ач холбогдол бүхий ($p<0.05$) ялгаатай нэмэгдсэн байна. Эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг хэрэглэсэн бүлгийн хархны цусны улаан, цагаан эс, ялтас эс, гемоглобин ба цусны өнгө илтгэгчийн үзүүлэлтийг бүлэг тус бүрээр дүгнэв. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг хэрэглэсэн хархны цусны ерөнхий шинжилгээний үзүүлэлт

Үзүүлэлт	Бүлэг		
	Эрүүл бүлэг	Са 1000 мг/кг	Са 2000 мг/кг
WBC 10^3/μl	8.64±0.61	7.01±1.89	7.32±1.28
RBC 10^6/μl	6.551±1.07	7.249±0.56	7.462±0.56
HGB g/dl	12.3±1.47	13.8±0.74	13.73±0.92
HCT%	37.73±4.71	43.31±1.62	43.31±3.54
MCV fl	59.26±7.35	59.99±3.76	58.05±2.05
MCH pg	19.13±1.52	19.09±1.15	18.42±0.67
MCHC g/dl	31.86±1.84	31.85±0.75	31.74±0.70
PLT 10^3/μl	991.4±20.96	967.2±116.71	966.6±125.55
RDW-SD fl	29.78±1.68	29.62±1.56	29.01±1.12
RDW-CV %	14.85±6.40	11.88±0.84	11.87±0.85
PDW fl	8.35±0.88	8.45±0.69	7.89±0.58
MPV fl	7.28±0.56	7.48±0.46	7.07±0.30
P-LCR%	7.23±3.45	7.99±2.56	5.64±1.40
PCT %	0.823±0.10	0.703±0.11	0.674±0.10

Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 45 хоног 1000 мг/кг ба 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны цусны улаан эс, цагаан эс, ялтас эс, гемоглобин болон гематокритийн үзүүлэлтийг эрүүл болон туршилтын бүлэг хооронд харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ялгаа ажиглагдаагүй ($p>0.05$).

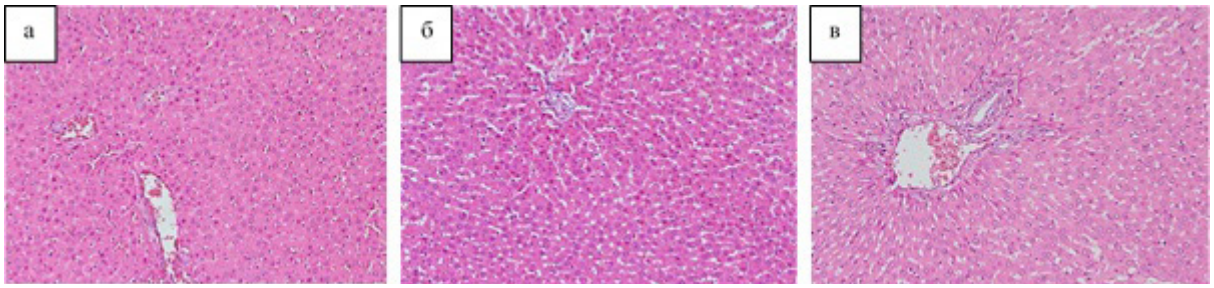
Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 45 хоногийн турш хэрэглэсний дараа хархны элэгний үйл ажиллагааны үзүүлэлтүүд Асат, Алат, шүлтлэг фосфатаза, бөөрний үйл ажиллагааны үзүүлэлтүүд креатинин, мочевины хэмжээг бүлэг тус бүрээр тодорхойлов. (Хүснэгт 2).

Хүснэгт 2. Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг хэрэглэсэн хархны биохимийн шинжилгээний үзүүлэлт

Бүлэг / Үзүүлэлт	АЛАТ U/L	АСАТ U/L	Шүлтлэг фосфатаза U/L	Мочевин mmol/L	Креатинин μmol/L
Эрүүл бүлэг	192.5±34.61	175.8±23.92	235.7±44.2	7.3±0.5	49.4±3.99
Кальцийн гидроксиапатит 1000 мг/кг	198.9±31.35	193.0±25.5	231.4±39.8	7.21±0.92	49.5±3.44
Кальцийн гидроксиапатит 2000 мг/кг	174.2±24.72	205.2±24.11	232.9±53.18	7.3±1.32	45.0±4.21

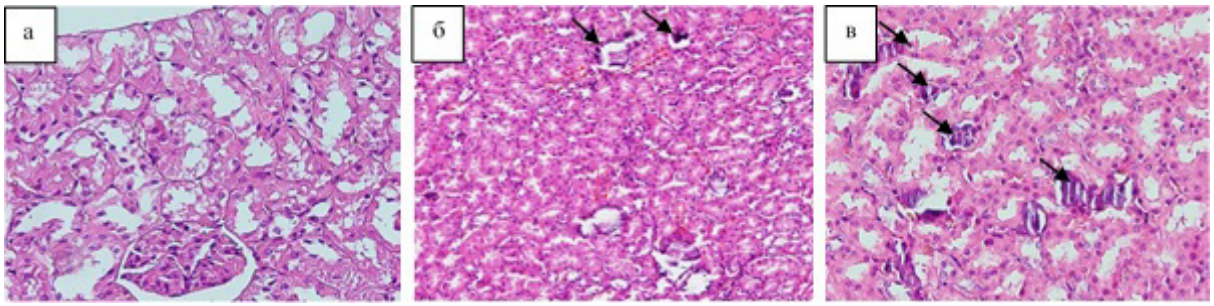
Кальцийн гидроксиапатитыг 45 хоногийн турш 1000 мг/кг ба 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны ийлдсийн Асат, Алат болон шүлтлэг фосфатаза, креатинин, мочевины хэмжээг эрүүл болон туршилтын бүлэг хооронд харьцуулахад статистик ач холбогдол бүхий ($p>0.05$) ялгаа ажиглагдаагүй байгаа нь кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг удаан хугацаагаар ууж хэрэглэхэд элэг болон бөөрийг хордуулах нөлөөгүй байна.

Гистопаталогийн шинжилгээний үр дүнгээс харахад эрүүл болон кальцийн гидроксиапатитын хэрэглэсэн хархны элэгний эсэд өөхөн хувирал үгүй, портын замын үрэвсэл үгүй, элэгний эсийн мөхлөгт хувирал бага, синусойд цус дүүрэлттэй, шохойжилт байхгүй байв. (Зураг 1)



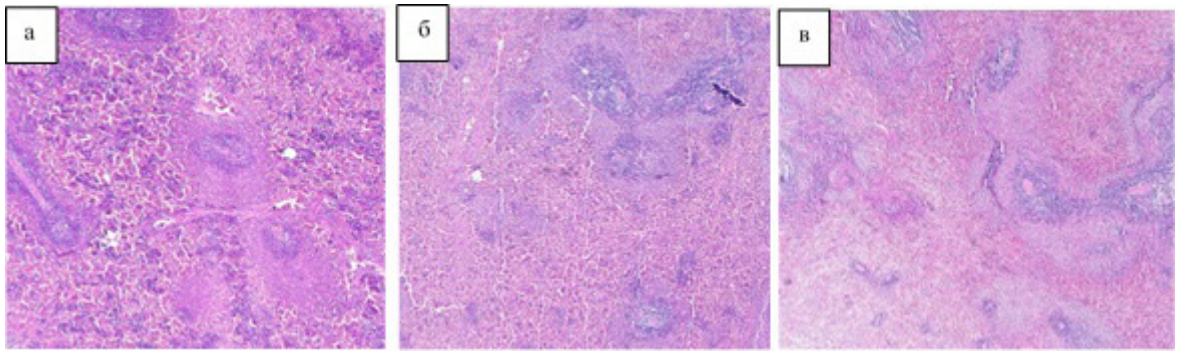
Зураг 1. Хархны элэгний бичил бүтэц.
Будаг ГЭ. Өсгөлт 10 а. Эрүүл бүлэг б. Кальцийн гидроксиапатит 1000 мг/кг в. Кальцийн гидроксиапатит 2000 мг/кг

Бөөрний эдийн шинжилгээнд эрүүл бүлэгт бөөрний түүдгэнцэр хэвийн, сувганцрын тэжээлийн хувирал үгүй, завсрын эдийн үрэвсэлгүй, завсрын эдийн шохойжилтгүй байна (Зураг 2а). Харин кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны бөөрний түүдгэнцэр хэвийн, сувганцрын тэжээлийн хувирал бага, завсрын эдийн үрэвсэл үгүй, завсрын эдийн шохойжилт бага зэрэг илэрсэн байсан (Зураг 2б,2в).



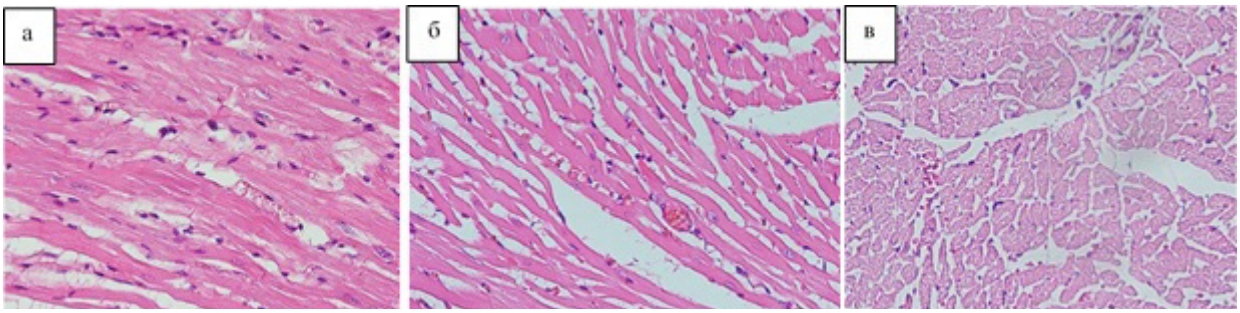
Зураг 2. Хархны бөөрний бичил бүтэц.
Будаг ГЭ. Өсгөлт 25 а. Эрүүл бүлэг б. Кальцийн гидроксиапатит 1000 мг/кг в. Кальцийн гидроксиапатит 2000 мг/кг
Тайлбар: Хар сум шохойжилтыг тэмдэглэв.

Дэлүүний эдийн гистопатологийн шинжилгээнд эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт фолликулын гиперплази үгүй. Улаан пульпийн цус дүүрэлт бага, бүрхүүлийн зузаарал үгүй байна (Зураг 3).



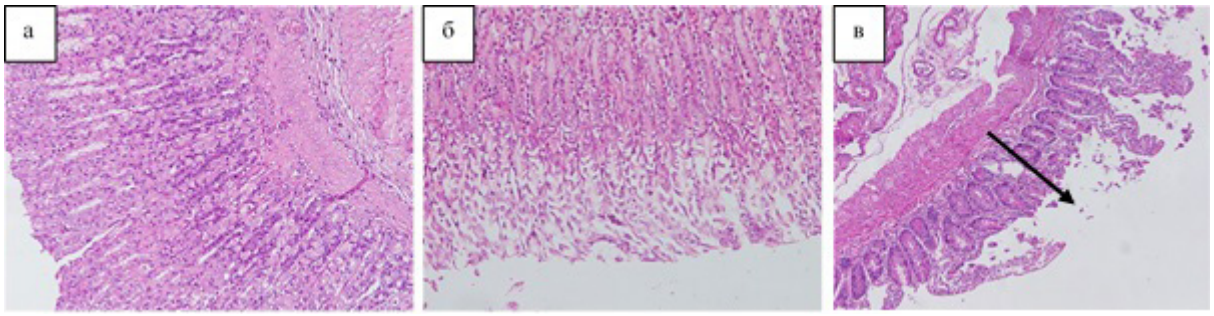
Зураг 3. Хархны дэлүүний бичил бүтэц.
Будаг ГЭ. Өсгөлт 4 а. Эрүүл бүлэг б. Кальцийн гидроксиапатит 1000 мг/кг в. Кальцийн гидроксиапатит 2000 мг/кг
Тайлбар: Хар сум шохойжилтыг тэмдэглэв.

Зүрхний гистопатологийн шинжилгээнд эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт кардиомицитийн тэжээлийн хувирал бага. Булчин завсрын холбогч эдийн хаван бага байна. (Зураг 4).



Зураг 4. Хархны зүрхний бичил бүтэц.
Будаг ГЭ. Өсгөлт 10 а.Эрүүл бүлэг б.Кальцийн гидроксиапатит 1000 мг/кг в. Кальцийн гидроксиапатит 2000 мг/кг

Ходоодны гистопатологийн шинжилгээнд эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт ходоодны салстын доод давхаргын хаван бага, салстын үрэвсэл үгүй, салстын хатингаршил үгүй, салстын өнгөц шархлаа үгүй байна (Зураг 5а,б). Харин кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт салстын доод давхаргын хаван бага, салстын үрэвсэл бага зэрэг, салстын хатингаршил үгүй, салстын өнгөц шархлаа үүссэн байсан (Зураг 5в).



Зураг 5. Хархны ходоодны бичил бүтэц.
Будаг ГЭ. Өсгөлт 10 а. Эрүүл бүлэг б. Кальцийн гидроксиапатит 1000 мг/кг в. Кальцийн гидроксиапатит 2000 мг/кг
Тайлбар: Хар сумаар өнгөц шархлаа үүссэн болохыг тэмдэглэв.

Хэлцэмж: Эрт дээр үеэс ургамал, амьтан болон эрдсийн гаралтай бэлдмэлийг янз бүрийн өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх, эмчлэхэд ашиглаж ирсэн. Хүмүүс байгалийн гаралтай бүтээгдэхүүнийг аюулгүй, хор хөнөөлгүй гэж үзэж, ямар ч шинжлэх ухааны мэдлэггүй, хор судлалын нөлөөг нотлох баримтгүйгээр ашигладаг байна.[16]

Хор судлалын эцэг Paracelsus “Бүх бодис хортой. Хоргүй нэг ч бодис байхгүй. Харин хор уу эсвэл эм үү гэдгийг гагцхүү зөв тун л ялган зааглаж өгдөг” гэж тэмдэглэсэн байдаг.[17]

Хорон чанарын судалгаа нь фармакологийн туршилт судалгааны хамгийн чухал хэсэг бөгөөд энэхүү судалгааны үр дүнгээс хамаарч тухайн эмийг эмнэлзүйд хэрэглэх эсэхийг шийддэг.[18] Олон улсын судлаачид хорон чанарын судалгаа хийгдээгүй эмийн бэлдмэлийг эмнэлзүйд хэрэглэхийг зөвшөөрдөггүй байна.[19]

Хорон чанарын судалгааг туршилтын бэлдмэлийг хэрэглэж буй хугацаа, тунгийн давтамжаас хамаарч цочмог, архагдуу, архаг хорон чанар гэж ангилдаг. Архагдуу хорон чанарын судалгаа нь зорилтот эрхтнүүдэд хуримтлагдсан хорон чанар эсвэл тухайн бэлдмэл, биологийн идэвхт бодисын физиологийн болон бодисын солилцоонд нөлөөлөх үр

дүнг бага тунгаар удаан хугацаагаар хэрэглэх замаар шалгах боломжийг олгодог бөгөөд мөн гаж нөлөөг илрүүлж, тухайн бэлдмэлийн урт хугацааны аюулгүй байдлыг урьдчилан таамаглах боломжтой.[13]

Бид бугын эврээс гаргаж авсан кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 45 хоногийн турш 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар уулгасны дараа хархны биеийн ерөнхий байдлыг ажиглаж, биеийн жин, эрхтнүүдийн жинг хэмжиж, цусны ерөнхий шинжилгээ, элэг болон бөөрний үйл ажиллагаа болон гистопатологийн шинжилгээг хийж архагдуу хорон чанарын судалгааг хийж гүйцэтгэсэн.

Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар 45 хоног хэрэглэсэн харханд хордлогын шинж тэмдэг илрээгүй бөгөөд үхэл бүртгэгдээгүй.

Биеийн жингийн өөрчлөлтийг эм, химийн бодисын сөрөг нөлөөг үнэлэх чухал үзүүлэлт болгон ашигладаг.[20] Бидний судалгаагаар эрүүл болон кальцийн гидроксиапатит хэрэглэсэн бүлэгт биеийн дундаж жин аажмаар, хэвийн өсөлттэй нэмэгдсэн байсан.

Амьтны эрхтнүүдийн туйлын ба харьцангуй жин нь эрүүл болон эмгэг байдлыг илтгэх үзүүлэлт юм. Элэг, дэлүү, зүрх, уушги ба бөөр нь хордлогын улмаас үүссэн бодисын солилцооны хариу урвалд хамгийн эхэнд гэмтдэг эрхтнүүд учраас хорон чанарын судалгаанд эдгээр эрхтнүүдийн туйлын болон харьцангуй жинг хэмжих нь чухал ач холбогдолтой талаар судлаачид онцлон тэмдэглэсэн байна.[21] Кальцийн гидроксиапатитыг хэрэглэсэн харханд эрүүл бүлэгтэй харьцуулахад элэг, бөөр, зүрх, уушги, дэлүүнд жингийн мэдэгдэхүйц өөрчлөлт гараагүй байна.

Цус бол бие махбодид шим тэжээл, гадны бодисыг түгээх үүрэгтэй бөгөөд цусны бүрдэл хэсгүүд болох эритроцит, лейкоцит, ялтас эс, гемоглобин зэрэг нь хорт бодисын өндөр тунгийн нөлөөнд өртдөг.[22] Кальцийн гидроксиапатитыг хэрэглэсэн хархын цусны шинжилгээнд мэдэгдэхүйц өөрчлөлт байгаагүй байгаа нь уг бэлдмэл цус багадалт болон бусад эмгэг үүсгэдэг хорт бодис агуулаагүй болохыг харуулж байна.

Элэгний ферментийн хэвийн бус өсөлт нь элэгний гэмтэл эсвэл цөсний урсгалын саатлыг, креатинин, мочевины ихсэлт нь бөөрний шүүх үйл ажиллагааны гэмтэл, алдагдлыг илтгэдэг.[23] Бидний судалгаагаар кальцийн гидроксиапатитыг хэрэглэсэн хархны Асат, Алат болон шүлтлэг фосфатаза, мочевин ба креатинины хэмжээ хэвийн байсан нь уг бэлдмэл элэг болон бөөр хордуулах нөлөөгүй болохыг баталж байна.

Аливаа эм бэлдмэл, хорт бодис нь цочмог, архаг хортой нөлөө үзүүлж байгаа нь түүнд агуулагдаж буй хорт нэгдэл нь эсийн бүтэц, бүтцэд оролцож байгаа элементүүд, эсийн доторх нүүрс ус, өөх тос, уургийн солилцоо болон ферментийн үйл ажиллагаанд сөргөөр нөлөөлж эсийн үйл ажиллагааг алдагдуулах цаашлаад бүтцийг гэмтээх нөлөө үзүүлдэг. Кальцийн гидроксиапатитыг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн бүлэгт элэг, дэлүү, зүрх, бөөр ба ходоодны гистопатологийн шинжилгээнд эдгээр эрхтний эдийн хэвийн бүтэц хадгалагдсан байсан ба энэ нь биохимийн шинжилгээний үр дүнг батлахаас гадна байсан уг бэлдмэл нь хорон чанар багатай болохыг нотолж байна.

Судлаач Nguyen Thi Hanh нар альгинат кальцийн гидроксиапатитыг 60 мг/кг/өдөр, 180 мг/кг/өдөр тунгаар туулайд 28 хоногийн турш уулгаж, архагдуу хорон чанарын судалгааг хийсэн[24]. Туршилтын хугацаанд туулайн ямар нэг хордлого, зан төрхийн өөрчлөлт илрээгүй, үхэл гараагүй. Цусны ерөнхий шинжилгээгээр улаан эс, цагаан эс, ялтас эс болон гемоглобинд ямар нэг өөрчлөлт илрээгүй бөгөөд SGOT, SPGT, креатинин, мочевин, нийт билирубин ба нийт уургийн хэмжээ хэвийн байсан. Гистопатологийн шинжилгээгээр элэгний эдийн бүтэц хадгалагдсан, портын бүсэд фиброз, үрэвсэл үгүй, элэгний эсийн дегенератив өөрчлөлт илрээгүй, бөөрний эдэд түүдгэнцэр хатингаршилгүй, фиброз өөрчлөлтгүй, сувганцарын эсүүд хэвийн байсан нь уг бэлдмэл элэг болон бөөрийн хордуулах нөлөөгүй байгааг баталж судалсан байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй ижил байна.

Дүгнэлт: Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг харханд 45 хоногийн турш 1000 мг/кг ба 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэхэд үхэл гараагүй, хордлогын шинж тэмдэг ажиглагдаагүй ба цусны, биохимийн болон гистопатологийн шинжилгээнд өөрчлөлт илрээгүй байгаа нь уг бэлдмэл хорон чанар багатай болохыг баталж байна. Кальцийн гидроксиапатит бэлдмэлийг 1000 мг/кг, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны гистопаталогийн шинжилгээнд бөөрөнд завсрын эдийн шохойжилт бага зэрэг, 2000 мг/кг тунгаар хэрэглэсэн хархны ходоодонд өнгөц шархлаа илэрсэн байна.

Ном зүй:

1. *NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001;285(6):785-795.*
2. *Bessette L, Ste-Marie LG, Jean S, et al. The care gap in diagnosis and treatment of women with a fragility fracture. Osteoporos Int. 2008;19(1):79-86.*
3. *Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. Endocrinol Metab. 2021;36(3):544-552.*
4. *Hsu E, Nanes M. Advances in treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2017;24(6):411-417.*
5. *Lane NE. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: New Insights into the Pathophysiology and Treatments. Curr Osteoporos Rep. 2019;17(1):1-7.*
6. *Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K, Zwettler E. Higher dose but not low dose proton pump inhibitors are associated with increased risk of subsequent hip fractures after first hip fracture: A nationwide observational cohort study. Bone Reports. 2019;10:100204.*
7. *Shen C, Chen F, Zhang Y, Guo Y, Ding M. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. Bone. 2014;64:246-253.*
8. *Wang J, Su K, Sang W, Li L, Ma S. Thiazide Diuretics and the Incidence of Osteoporotic Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Front Pharmacol. 2019;10:1364.*
9. *Xia J, Sheng W, Pei L, et al. Effects of unfractionated heparin and rivaroxaban on the expression of heparanase and fibroblast growth factor 2 in human osteoblasts. Molecular Medicine Reports. 2017;16(1):361-366.*
10. *Epstein S, Dissanayake IR, Goodman GR, et al. Effect of the In-*

teraction of Parathyroid Hormone and Cyclosporine A on Bone Mineral Metabolism in the Rat. Calcif Tissue Int. 2001;68(4):240-247.
11. Liu X, Zheng J, Li F, et al. Lactobacillus Plantarum HFY15 Helps Prevent Retinoic Acid-Induced Secondary Osteoporosis in Wistar Rats. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2020;2020:1-10.
12. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporos Int. 2022;33(10):2049-2102.
13. Organisation for Economic Co-Operation and Development (OECD), Guidelines for Testing of Chemicals, Repeated Dose 28-days Oral Toxicity Study in Rodents #407, Paris, France; 1995.
14. Luna LG. Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology. McGraw-Hill; 1968.
15. Slaoui, M.; Fiette, L. Drug Saf. Eval. 2011, 691, 69-82.
16. Mrabti., Hamza M. Assaggaf.,Salma Mortada.,Najoua Salhi. Acute and Subacute Toxicity Studies of Erodium guttatum Extracts by Oral Administration in Rodents. Toxins 2022, 14(11), 735.
17. Septem Defensiones, (1538) "The thid Defension of writing the new prescriptions" Vol. 2, Darmstadt 1965, 510.
18. Aneela S, De S, Kanthal L.K, Choudhury N.S, Das B.L, Sagar K.V. Acute oral toxicity studies of Pongamia pinnata and Annonas quamosa on albino wistar rats. Int J Res Pharm Sci. 2011;1(4):820-4.
19. Subha Dharmalingam,, Natesan Geetha. Evaluation of acute toxicity of the methanolic extract of Tanacetum parthenium L . in albino wistar rats. J Sci Innov Res. 2017;6(3):113-115.
20. Raina P, Chandrasekaran CV, Deepak M, Agarwal A, Ruchika KG. Evaluation of subacute toxicity of methanolic/aqueous preparation of aerial parts of O. sanctum in Wistar rats: Clinical, haematological, biochemical and histopathological studies. Journal of Ethnopharmacology. 2015;175:509-517.
21. Dybing E, Doe J, Groten J, et al. Hazard characterisation of chemicals in food and diet. Food and Chemical Toxicology. 2002;40(2-3):237-282.
22. Wu Z, Ma Y, Zhao L, Cai S, Cheng G. Acute and subchronic toxicities of the ethanol and hot-water extracts from Chinese sumac (Rhus chinensis Mill.) fruits by oral administration in rats. Food and Chemical Toxicology. 2018;119:14-23.
23. Taghizadeh M, Ostad SN, Asemi Z, et al. Sub-chronic oral toxicity of Cuminum cyminum L.'s essential oil in female Wistar rats. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2017;88:138-143.
24. Hanh NT, Bich PTN, Thao HTT. Acute and subchronic oral toxicity assessment of calcium hydroxyapatite-alginate in animals. VJCH. 2019;57(1):16-20.
[["http://zotero.org/users/local/DHdqyktA/items/9RLC9PL3"],"3.\\tab{}Brown JP. Long-Term Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. {\\i{}Endocrinol Metab}. 2021;36(3

Study of subchronic toxicity of the calcium hydroxyapatite

Temuulen D[1], Gandorj M[1], Yeruult Ch[1], Chimgee Ts[1], Baasanjargal B [2], Gerlee Kh[3], Enkhmaa G[1]

[1]Department of pharmacology, School of biomedicine, MNUMS
[2]Department of physiology, School of biomedicine, MNUMS
[3]Altan duran laboratory
E-mail:Temuulen2266@gmail.com, Tel: +976-86022266

Background: Calcium hydroxyapatite is the main mineral component in bones and dental tissue. Nowadays, hydroxyapatite is widely used in biomedical applications, including matrices to control drug release and material engineering of bone tissues. Oral administration of calcium hydroxyapatite can accelerate fracture healing and repair and even prevent osteoporosis.
Aim: To study of subchronic oral toxicity of calcium hydroxyapatite.
Materials and Methods: The evaluation of oral subchronic toxicity study was according to OECD guidelines number 407. Wistar rats were randomly divided into three groups of 10 animals each. Group 1 served as control and received a daily administration of distilled water. Groups 2 and 3 administered calcium hydroxyapatite doses of 1000 mg/kg/ and 2000 mg/kg body weight, for 45 days. The general condition, toxic signs and mortality were daily observed and recorded. The hematological and biochemical analysis were conducted on 46th days.
On the 46th day, the experimental rats were sacrificed, and the liver, kidneys, heart, spleen, and stomach were carefully dissected out and fixed in 10 % buffered formalin solution. Preparations were prepared by fully automated procedures, cut into 5 µm thickness and stained with hematoxylin and eosin. All fields of tissue morphology were examined under an Olympus BX41 light microscope.
Results: All the rats were healthy, there was no sign of toxicity or mortality observed in any of the groups. No statistically significant ($p>0.05$) difference was observed in the liver and kidney function (AST, ALT, alkaline phosphatase, creatinine and urea) in rats treated with calcium hydroxyapatite at doses of 1000 mg/kg and 2000 mg/kg for 45 days between the control and experimental groups. Histopathological examination results of the experimental and control groups showed that the liver, kidney, heart and spleen, stomach organs maintained their tissue structure as normal.
Conclusions: The calcium hydroxyapatite did not present liver and renal toxic effects when administered orally to rats. Histopathological examination results of rats treated with calcium hydroxyapatite at doses of 1000 mg/kg and 2000 mg/kg showed that slight interstitial calcification in the kidney tissue and at a dose of 2000 mg/kg showed that superficial gastric erosion.

Keywords: Rat, biochemical, Hematological, Osteoporosis, Histopathological analysis.