



ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.1:615.918

ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ СОЛЕЙ ГУМИНОВЫХ КИСЛОТ

А.В. БУЗЛАМА¹
Ю.Н. ЧЕРНОВ²
А.И. СЛИВКИН¹

¹⁾ Воронежский государственный университет

²⁾ Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко

e-mail:
buzlamaa@yandex.ru

Доклинические исследования безопасности, проведенные на 367 лабораторных животных (крысах и кроликах) свидетельствуют, что соли гуминовых кислот (лигногумат, сапропелевый гумат и гумат леонардита) при длительном применении не оказывают отрицательного влияния на интегральные показатели общего клинического состояния животных (поведение, массу тела, аппетит, потребление воды), основные параметры функционирования выделительной, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, по данным гематологических, биохимических и гистологических исследований не обладают органотропной токсичностью; при нанесении на кожные покровы и слизистые оболочки оказывают слабое раздражающее действие (1 класс); не проявляют эмбриотоксических и тератогенных эффектов.

Ключевые слова: гуминовые вещества, гуматы, сапропели, пелоиды, лигнин, леонардит, токсикология, экспериментальная фармакология.

Введение. Доклиническая оценка безопасности гуминовых кислот является актуальной задачей, так как согласно сведениям, известным из научной литературы [3, 4, 5], данные соединения обладают широким профилем фармакологической активности, что предопределяет перспективность разработки лекарственных препаратов, содержащих данные вещества. Однако объем сведений о токсикологических характеристиках и профиле безопасности гуминовых кислот и их солей (гуматов) все же следует считать недостаточным.

Цель исследования – доклиническое изучение безопасности солей гуминовых кислот, получаемых из различных сырьевых источников (сапропелевого гумата, гумата леонардита и лигногумата), при длительном применении (оценка хронической токсичности), местно-раздражающего и аллергизирующего действия при нанесении на кожные покровы и слизистые оболочки, эмбриотоксического и тератогенного действия (репродуктивной токсичности).

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на 367 лабораторных животных: белых аутбредных конвенциональных крысах самцах и самках в возрасте 3 мес. массой тела $210,5 \pm 35,4$ г (240 голов) и кроликах самцах породы белый великан (127 голов, 4 мес., $3,4 \pm 0,7$ кг).

При проведении исследований учитывали рекомендации Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [6] и других источников [2], соблюдали принципы гуманного обращения с лабораторными животными, эвтаназию осуществляли передозировкой хлороформного наркоза. Статистическую обработку данных проводили при помощи общепринятых методов медико-биологической статистики [1].

Результаты исследования. Изучение хронической токсичности проведено на 100 белых аутбредных крысах массой тела $190,5 \pm 5,6$ г. Лигногумат вводили внутримышечно в дозах: 100 мг/кг (предполагаемая терапевтическая, $1/10$ от LD_{50}), 360 мг/кг (максимальная переносимая доза) и 280 мг/кг (промежуточная доза). Сапропелевый гумат и гумат леонардита вводили



перорально в дозах: 100, 500 и 1000 мг/кг. Длительность введения – 3 мес., так как предполагаемая продолжительность применения для терапевтических целей 15-30 дней.

Установлено, что лигногумат, сапропелевый гумат и гумат леонардита не вызывали изменений поведенческих реакций, двигательной активности, нервно-мышечной возбудимости, вегетативной иннервации, ритма дыхания, не выявлено цианоза, отеков и эритемы кожных покровов. Ежедневное внутримышечное введение лигногумата в дозе 100 мг/кг через 7-14 дней у части животных вызывало отек и болезненность (в течение 1-3 ч.) в зоне инъекций, в связи с чем места инъекций в дальнейшем ежедневно меняли.

Не выявлено изменений массы тела, консистенции и окраски фекальных масс, суточного диуреза (не более 20 мл/сут.), удельной плотности и цвета мочи (табл. 1), потребления корма (12-15 г/гол./сут.) и воды (17-24 мл/гол./сут.); влияния на ЧСС (не более 520 уд./мин.), ЧДД (не более 150/мин.), температуру тела (38,0-38,5°C) как через 1 ч. после введения, так и при ежедневном применении изучаемых веществ течение 3 мес. Не выявлено влияния на количество эритроцитов, содержание гемоглобина, цветной показатель, гематокрит. При введении лигногумата в дозах, превышающих терапевтические, выявлено повышение количества лейкоцитов (не более чем на 7,5%) и СОЭ не более чем на 6,2% (табл. 2).

Таблица 1

Влияние максимально переносимых доз лигногумата (360 мг/кг), сапропелевого гумата и гумата леонардита (1000 мг/кг) на показатели выделительной функции почек при длительном применении (через 3 мес.)

Показатель	Интакт	Лигногумат	Сапропелевый гумат	Гумат леонардита
Потребление воды, мл/гол./сут.	18,0±0,5	23,0±0,5	19,4±0,6	19,4±0,7
Суточный диурез, мл	14,0±0,6	20,0±1,0	15,7±0,7	16,0±0,5
Прозрачность	прозрачная	прозрачная	прозрачная	прозрачная
Цвет	соломенно-желтая	соломенно-желтая	соломенно-желтая	соломенно-желтая
Удельная плотность мочи	1,015±0,1	1,015±0,2	1,016±0,1	1,014±0,1
Белок	нет	нет	нет	нет
Глюкоза	нет	нет	нет	нет
Эритроциты	нет	нет	нет	нет
Лейкоциты	0-1 в поле зрения	0-1 в поле зрения	0-1 в поле зрения	0-1 в поле зрения
Цилиндры	нет	нет	нет	нет
Эпителий	0-2 в поле зрения	0-2 в поле зрения	0-2 в поле зрения	0-2 в поле зрения

Таблица 2

Показатели общего анализа крови крыс при длительном применении максимально переносимых доз лигногумата (360 мг/кг), сапропелевого гумата и гумата леонардита (1000 мг/кг)

Показатель, группа животных	Исходно	7 дней	30 дней	3 мес.
1	2	3	4	5
Эритроциты, ·10 ¹² /л, интакт	6,5±0,3	6,6±0,7	6,5±0,1	6,5±0,4
Лигногумат	6,0±0,4	6,1±0,7	6,7±0,5	6,5±0,5
Сапропелевый гумат	5,8±0,5	6,0±0,3	6,7±0,5	6,5±0,7
Гумат леонардита	6,3±0,1	6,3±0,1	6,7±0,2	6,5±0,4
Гемоглобин, г/л, интакт	138,6±9,7	146,1±9,6	147,8±6,7	142,4±5,7
Лигногумат	130,1±7,6	130,9±7,6	130,1±8,5	130,4±9,7
Сапропелевый гумат	133,6±8,7	132,6±6,3	133,6±8,4	132,6±6,9
Гумат леонардита	141,6±5,8	141,5±6,9	140,5±9,8	140,0±11,5
Цветной показатель, ЕД, интакт	1,10±0,1	1,13±0,06	1,13±0,7	1,10±0,2
Лигногумат	1,08±0,09	1,08±0,03	1,08±0,09	1,10±0,11
Сапропелевый гумат	1,04±0,04	1,05±0,09	1,06±0,10	1,06±0,95
Гумат леонардита	1,05±0,01	1,06±0,17	1,06±0,09	1,07±0,10
Гематокрит, %, интакт	42,7±3,7	44,0±2,3	43,7±0,4	44,9±5,2
Лигногумат	43,3±2,5	45,6±2,5	46,7±9,4	45,5±11,0
Сапропелевый гумат	41,4±5,1	42,5±3,6	42,9±6,7	42,9±10,5
Гумат леонардита	41,6±3,1	41,6±6,9	42,0±6,3	42,9±9,4
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л, интакт	8,0±0,5	7,9±0,3	8,0±0,7	8,0±0,5
Лигногумат	7,6±0,9	7,7±0,8	7,9±0,6	8,6±0,83
Сапропелевый гумат	7,5±0,6	7,4±0,3	7,6±0,9	7,7±0,3



Окончание табл. 2

1	2	3	4	5
Гумат леонардита	7,7±0,5	7,7±0,9	7,6±0,2	7,8±0,8
СОЭ, интакт	3,0±0,1	3,0±,2	3,1±0,1	3,2±0,2
Лигногумат	3,0±0,2	3,4±0,5	3,5±0,3	3,4±0,6
Сапропелевый гумат	3,0±0,1	3,0±0,4	3,2±0,3	3,3±0,4
Гумат леонардита	3,1±0,1	3,0±0,3	3,0±0,5	3,1±0,4

Таблица 3

**Биохимические показатели крови крыс при длительном применении
максимально переносимых доз лигногумата (360 мг/кг),
сапропелевого гумата и гумата леонардита (1000 мг/кг)**

Показатель, группа животных	Исходно	7 дн.	30 дн.	3 мес.
Общий белок, г/л, интакт	60,8±3,6	60,9±4,6	62,7±6,1	60,9±8,9
Лигногумат	59,8±3,6	59,7±10,2	60,7±5,6	59,9±7,3
Сапропелевый гумат	59,8±3,6	58,7±8,9	57,7±7,2	56,2±6,3
Гумат леонардита	62,1±2,5	62,1±3,0	61,9±5,5	61,5±3,0
Мочевина, ммоль/л, интакт	6,2±0,5	6,2±0,7	6,4±0,8	6,2±0,3
Лигногумат	5,9±0,2	6,0±0,8	6,0±0,5	5,8±0,3
Сапропелевый гумат	5,8±0,7	5,5±0,2	6,3±0,8	6,4±0,9
Гумат леонардита	6,0±0,9	5,9±0,7	5,4±0,04	5,5±0,05
Билирубин, мкМ/л, интакт	6,3±0,5	6,0±0,6	6,1±0,7	6,0±0,5
Лигногумат	5,7±0,1	5,8±0,4	5,9±0,3	6,0±0,4
Сапропелевый гумат	6,3±0,3	6,5±0,5	6,9±0,1	6,7±0,3
Гумат леонардита	6,0±0,5	6,2±0,6	6,1±0,7	6,3±0,1
АЛТ, ммоль/ч.л, интакт	0,9±0,04	1,0±0,05	0,9±0,03	1,1±0,10
Лигногумат	0,9±0,08	1,0±0,07	1,1±0,05	1,4±0,10
Сапропелевый гумат	0,9±0,04	1,0±0,05	1,0±0,03	1,2±0,90
Гумат леонардита	1,0±0,02	1,0±0,05	1,1±0,03	1,4±0,08
АСТ, ммоль/ч.л, интакт	1,0±0,03	1,2±0,04	1,2±0,05	1,3±0,07
Лигногумат	1,0±0,05	1,2±0,06	1,3±0,07	1,5±0,10
Сапропелевый гумат	1,0±0,08	1,0±0,05	1,1±0,04	1,0±0,03
Гумат леонардита	1,1±0,05	1,1±,10	1,3±0,05	1,5±0,07
ЩФ, ммоль/ч.л, интакт	4,59±0,9	5,00±0,8	5,50±0,9	5,45±0,8
Лигногумат	4,90±0,7	5,00±0,5	4,9±0,7	5,10±0,3
Сапропелевый гумат	5,40±0,4	5,50±0,8	5,60±0,7	5,60±0,9
Гумат леонардита	4,55±0,7	4,57±0,8	4,60±0,4	5,50±1,0
Креатинин, мкмоль/л, интакт	81,0±6,0	87,0±5,0	85,0±4,5	83,2±7,0
Лигногумат	85,6±5,5	87,5±7,2	89,0±4,9	88,5±8,9
Сапропелевый гумат	78,9±3,7	73,0±2,0	75,±6,5	78,5±7,3
Гумат леонардита	71,5±1,5	72,6±7,5	73,4±8,0	75,5±9,1

Таблица 4

**Влияние максимально переносимых доз лигногумата (360 мг/кг),
сапропелевого гумата и гумата леонардита (1000 мг/кг)
на показатели ЭКГ (II стандартное отведение) у кроликов**

Группа животных	ЧСС, уд./мин.	Длительность интервалов (10 ⁻² с)					Амплитуда зубцов, мВ		
		P	PQ	QRS	Q-T	R-R	P	R	T
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Исходно для каждой из групп животных									
Лигногумат	230±8,0	3,0±0,1	5,8±0,2	2,9±0,2	14,0±0,3	28,2±0,3	1,9±0,1	4,5±0,3	3,7±0,1
Сапропелевый гумат	220±6,0	2,9±0,3	5,8±0,5	3,1±0,5	13,8±0,5	28,0±0,3	1,6±0,3	5,0±0,5	3,9±0,2
Гумат леонардита	230±5,00	3,0±1,5	5,7±0,4	3,1±0,1	13,8±0,5	27,5±0,5	1,7±0,2	5,0±0,2	3,7±0,3
Через 3 ч после введения изучаемых веществ									
Лигногумат	235±5,0	2,8±0,3	5,8±0,2	2,8±0,1	14,5±0,9	29,0±0,2	1,9±0,1	5,0±0,4	3,9±0,2
Сапропелевый гумат	230±10,0	2,8±0,3	5,8±0,3	3,2±0,2	13,9±1,0	28,0±0,1	1,7±0,3	5,0±0,5	4,0±0,5
Гумат леонардита	230±6,0	3,0±0,4	5,7±0,3	3,1±0,1	13,7±2,0	28,0±0,3	1,8±0,4	5,5±0,5	3,8±0,1



Окончание табл. 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Через 3 суток ежедневного введения изучаемых веществ									
Лигногумат	230±5,0	3,1±0,1	5,5±0,1	2,9±0,2	14,0±0,5	28,8±0,9	1,9±0,3	4,5±0,1	4,0±0,1
Сапропелевый гумат	230±10,0	3,0±0,4	5,6±0,2	3,1±0,1	13,9±0,5	28,0±0,2	1,7±0,5	5,5±0,2	3,9±0,2
Гумат леонардита	235±7,0	3,1±0,3	5,7±0,1	3,2±0,3	13,7±0,3	28,2±0,2	1,8±0,2	5,5±0,2	3,8±0,5
Через 14 суток ежедневного введения изучаемых веществ									
Лигногумат	230±5,0	3,2±0,4	5,4±0,7	3,0±0,3	14,2±0,5	27,7±0,3	1,8±0,2	5,0±0,1	4,1±0,5
Сапропелевый гумат	230±7,0	3,1±0,4	5,7±0,3	3,1±0,7	13,9±0,7	28,0±0,5	1,7±0,1	5,5±0,5	3,8±0,5
Гумат леонардита	240±5,0	3,2±0,3	5,6±0,2	3,2±0,3	13,6±0,9	28,5±0,3	1,7±0,3	5,0±0,9	3,8±0,3
Через 30 суток ежедневного введения изучаемых веществ									
Лигногумат	240±5,0	3,0±0,1	5,5±0,3	2,9±0,2	14,5±0,5	28,8±0,2	1,7±0,1	5,5±0,2	4,0±0,1
Сапропелевый гумат	230±3,0	3,2±0,3	5,8±0,3	3,2±0,3	13,9±0,3	29,5±0,5	1,8±0,4	5,0±0,7	3,9±0,3
Гумат леонардита	240±5,0	2,8±0,4	5,7±0,1	3,0±0,3	13,7±0,5	28,5±0,1	1,7±0,1	5,5±0,2	3,8±0,2

Не выявлено влияния на концентрацию глюкозы крови и общих липидов. Лигногумат в дозе 100 мг/кг, сапропелевый гумат и гумат леонардита в дозе 500 мг/кг повышали содержание общего белка (не более чем на 22,3%) и снижали содержание мочевины (не более чем на 19,4%); снижали концентрацию билирубина (порядка 20,0%), ЩФ (не более чем на 17,4%), креатинина (не более чем на 19,5%). В дозах, превышающих терапевтические, выявлена тенденция к повышению АЛТ (не более чем на 27,2%), АСТ (не более чем на 15,3%), других существенных изменений выявлено не было (табл. 3). Значения всех показателей в опытных группах не выходили за границы нормы для здоровых животных.

Изучение влияния на сердечно-сосудистую систему при длительном введении (ежедневно, 30 дней) лигногумата (внутримышечно в дозах 100; 280; 360 мг/кг), сапропелевого гумата и гумата леонардита (перорально в дозах 100; 500 и 1000 мг/кг) проведено на кроликах самцах породы белый великан, 3,8±0,5 кг, 27 голов. Лигногумат в дозах, сапропелевый гумат и гумат леонардита не оказывали значимого влияния на САД (85–100 мм рт.ст.), ЧСС (210–240 уд./мин) и параметры ЭКГ через 3 ч после первого введения и при длительном применении через 3, 14 и 30 суток (табл. 4), что с учетом отсутствия патолого-анатомических признаков повреждения сердца и влияния на АСТ свидетельствует об отсутствии кардиотоксического действия.

Таблица 5

Влияние лигногумата, сапропелевого гумата, гумата леонардита при длительном применении на относительную массу внутренних органов крыс (г/кг массы тела)

Группа животных	Сердце	Легкие	Почки	Печень
Интакт	4,05±0,22	7,51±0,16	8,29±0,28	46,6±3,0
Лигногумат 100 мг/кг	3,80±0,43	7,50±0,30	7,55±0,20	45,0±2,5
Сапропелевый гумат 100 мг/кг	3,70±0,21	6,75±0,15	7,98±0,55	43,5±5,1
Гумат леонардита 100 мг/кг	3,80±0,54	7,70±0,09	8,00±0,30	40,9±1,5
Лигногумат 280 мг/кг	3,65±0,20	7,30±0,50	8,40±0,70	42,0±2,0
Сапропелевый гумат 500 мг/кг	3,88±0,24	6,80±0,19	7,71±0,24	50,3±2,9
Гумат леонардита 500 мг/кг	3,75±0,60	7,00±0,35	7,75±0,50	47,0±3,5
Лигногумат 360 мг/кг	3,80±0,09	7,25±0,05	8,23±0,21	39,0±3,0
Сапропелевый гумат 1000 мг/кг	3,62±0,19	6,64±0,36	8,00±0,42	41,4±2,3
Гумат леонардита 1000 мг/кг	3,70±0,15	6,95±0,50	8,25±0,09	40,2±3,1
Группа животных	Головной мозг	Селезенка	Тимус	Надпочечники
Интакт	8,5±0,3	4,00±0,50	0,71±0,12	0,20±0,02
Лигногумат 100 мг/кг	8,3±0,5	4,50±0,50	0,65±0,25	0,19±0,0
Сапропелевый гумат 100 мг/кг	8,2±0,4	4,30±0,30	0,60±0,15	0,18±0,02
Гумат леонардита 100 мг/кг	7,9±0,1	4,56±0,35	0,62±0,32	0,17±0,01
Лигногумат 280 мг/кг	7,5±0,4	3,50±0,42	0,60±0,57	0,21±0,05
Сапропелевый гумат 500 мг/кг	8,0±0,6	3,40±0,13	0,61±0,40	0,25±0,03
Гумат леонардита 500 мг/кг	8,4±0,7	3,95±0,47	0,68±0,46	0,19±0,05
Лигногумат 360 мг/кг	8,2±0,2	4,00±0,25	0,67±0,35	0,19±0,05
Сапропелевый гумат 1000 мг/кг	7,9±0,4	3,01±0,57	0,60±0,17	0,21±0,04
Гумат леонардита 1000 мг/кг	7,8±0,1	4,30±0,51	0,65±0,30	0,20±0,05

Результаты патолого-анатомических исследований, проведенных по окончании изучения хронической токсичности, свидетельствуют об отсутствии изменений внешнего вида и массы



внутренних органов (табл. 5), параметры соответствовали видово-возрастной норме для взрослых здоровых животных. Не выявлено язв, эрозий и кровоизлияний на слизистой оболочке желудка и кишечника. По результатам гистологических исследований на фоне применения лигногумата выявлено увеличение лимфоидных околососудистых скоплений в печени, повышение кровенаполнения сосудов в печени и почках. Введение лигногумата и гумата леонардита сопровождалось преобладанием в пучковой зоне надпочечников крупных темных активно функционирующих клеток, в клубочковой зоне – молодых мелких темноокрашенных клеток, выраженными являлись очаги пролиферации, выявлено увеличение площади ядер адренкортикоцитов (для лигногумата – на 3,2%), повышена васкуляризация сетчатой зоны, что свидетельствует об активизации биосинтетических процессов. Введение лигногумата сопровождалось скоплением лимфоцитов по всей поверхности мозгового и коркового вещества лимфатического узла, в том числе в краевых и промежуточных корковых синусах, выявлено увеличение диаметра лимфатических фолликулов (на 23,2%). Введение лигногумата, сапропелевого гумата и гумата леонардита сопровождалось незначительным увеличением объемной доли паренхиматозных структур селезенки (для лигногумата на 2,5%), общая масса органа не изменялась. Других изменений морфологической структуры или признаков деструкции органов не было выявлено.

Исследование местно-раздражающего действия растворов лигногумата, сапропелевого гумата и гумата леонардита проведено на 100 кроликах самцах породы белый великан массой $3,5 \pm 0,5$ кг, не менее чем по 5 животных в каждой группе. Результаты оценивали полуколичественно при помощи бальной шкалы оценки. Лигногумат, гумат леонардита и сапропелевый гумат при однократном и многократном нанесении на конъюнктиву глаза (конъюнктивальная проба – 0,5; 1 и 5% растворы) и на кожные покровы (аппликационный метод – 1; 5; 10% растворы) оказывают слабое раздражающее действие (1 класс раздражающего действия), проходящее самостоятельно без осложнений, не оказывают отрицательного влияния на общее клиническое состояние животных – поведение, температуру тела ($38,2 \pm 0,3^\circ\text{C}$), ЧДД ($76 \pm 2,5/\text{мин.}$) и ЧСС ($255 \pm 15,0$ уд./мин.), что позволяет констатировать отсутствие опасности развития контактного дерматита при нанесении на кожные покровы и реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа.

Оценка эмбриотоксического и тератогенного действия проведена на 140 белых аутбредных самках крыс массой тела $195,5 \pm 7,0$ г при применении лигногумата (внутримышечно в дозах 100; 280 и 360 мг/кг), сапропелевого гумата и гумата леонардита (перорально в дозах 100, 500 и 1000 мг/кг) беременным самкам с первого дня беременности в течение 18 дней. На 19 день беременности по 7 самок из каждой опытной группы и интактной группы подвергли эвтаназии, регистрировали количество желтых тел беременности, мест имплантации эмбрионов, живых, мертвых плодов, до- и постимплантационную гибель плодов, общую эмбриональную смертность, у извлеченных плодов определяли наличие отечности, кровоизлияний, аномалии развития. Вторая половина беременных самок родили, для них подсчитывали количество живых и мертворожденных крысят, измеряли краниокаудальный размер туловища и массу тела крысят, оценивали наличие уродств и аномалий.

На фоне применения лигногумата, сапропелевого гумата и гумата леонардита в предполагаемой терапевтической дозе 100 мг/кг выявлена тенденция к снижению доимплантационной смертности (не более чем на 7,0% при сравнении с интактом), при этом ни в одной из опытных групп не выявлено увеличения количества мертвых эмбрионов. В терапевтической, средней и максимально переносимой дозах не было выявлено увеличения общей эмбриональной смертности, в терапевтической дозе наблюдалось незначительное снижение мертворождаемости (в пределах 21,0% по сравнению с интактом), не выявлено повышения количества крысят с аномалиями и уродствами (не более чем 0,8% при 1,9% в интактной группе), влияния на массу тела (не менее чем $6,00 \pm 0,7$ г) и краниокаудальный размер (не менее $50,5 \pm 1,2$ мм) новорожденных крысят. Таким образом, применение лигногумата, сапропелевого гумата и гумата леонардита беременным самкам крыс не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную функцию самок и полученное потомство, что свидетельствует об отсутствии эмбриотоксического, фетотоксического и тератогенного действия.

Выводы. Лигногумат, сапропелевый гумат и гумат леонардита при длительном применении не оказывают отрицательного влияния на интегральные показатели общего клинического состояния животных (поведение, массу тела, аппетит, потребление воды), основные параметры функционирования выделительной, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, не обладают органотропной токсичностью (по данным гематологических, биохимических и гистологических исследований); при нанесении на кожные покровы и слизистые оболочки оказывают слабое раздражающее действие (1 класс); не проявляют эмбриотоксических и тератогенных эффектов, что в целом свидетельствует о благоприятном фармакотерапевтическом профиле безопасности.



Литература

1. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Л.: Государственное изд-во мед. литературы, 1963. – 152 с.
2. Гуськова, Т.А. Категоририискарепродуктивнойтоксичности лекарственных средств / Т.А. Гуськова [и др.] // Ведомости Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, 2001. – № 3. – С. 36-38.
3. Бузлама, А.В. Анализ фармакологических свойств, механизмов действия и перспектив применения гуминовых веществ в медицине / А.В. Бузлама, Ю.Н. Чернов // ЭиКФ. – 2010. – Т. 73, № 9. – С. 43-48.
4. Бузлама, А.В. Экспериментальное изучение антиэкссудативных и жаропонижающих свойств гумага леонардита / А.В. Бузлама, Ю.Н. Чернов, И.В. Фролова // Системный анализ и управление в биомедицинских системах, 2008. – Т. 7, № 4. – С. 892-895.
5. Патент на изобретение RU 2481111, МПК А61К 35/02, А61Р 1/04. Способ профилактики язвобразования на слизистой оболочке желудка / А.В. Бузлама, Ю.Н. Чернов, А.И. Сливкин; заявл. 07.11.2011, опубл. 10.05.2013, Бюл. № 13.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Изд. 2-е, перераб. и доп. / под общ. ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

PRECLINICAL STUDIES OF SAFETY AND REPRODUCTIVE TOXICITY OF HUMIC ACID SALTS

A.V. BUZLAMA¹
Yu.N. CHERNOV²
A.I. SLIVKIN¹

¹*Voronezh State University*

²*Voronezh State Medical Academy
named by N.N. Burdenko*

e-mail:
buzlamaa@yandex.ru

Preclinical studies, accomplished using 367 laboratory animals (rats and rabbits) show, that humic acid salts, derived from lignine, sapropel and leonardit do not show negative action on animal's clinical state (behavior, body weight, appetite, water consumption) during long using, do not possess organotropic toxicity (by hematologic, biochemical, histological data), exert slight irritative effect (class 1 irritative action) on skin and mucosal tunic, do not display embriotoxic and teratogenic action in an experiment.

Key words: humic substance, humate, sapropel, peloid, lignin, leonardit, toxicology, experimental pharmacology.