

УДК 615.326

**ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ОЧИЩЕННОГО РАСТВОРА МИНЕРАЛА БИШОФИТ****Сысеев Б. Б.<sup>1</sup>, Спасов А. А.<sup>1</sup>, Мазанова Л. С.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, Волгоград (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1) [bsb500@yandex.ru](mailto:bsb500@yandex.ru)*<sup>2</sup>*НИИ фармакологии ВолГМУ, Россия, г. Волгоград (400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1)*

Проведено сравнительное изучение токсикологических свойств раствора минерала бишофит – не очищенного и очищенного от примесей. Изучение проводилось на лабораторных животных – самках и самцах крыс. Изучение острой токсичности проводили по методу Литчфилда и Уилкоксона. При изучении острой токсичности раствора минерала бишофит доказан низкий уровень токсичности раствора минерала бишофит в 5 % концентрации (ЛД<sub>50</sub> 30 мл/кг для крыс-самок и крыс-самцов). При этом токсичность неочищенного раствора минерала бишофит составила для крыс-самок ЛД<sub>50</sub> 3,79 мл/кг, а для крыс-самцов – 3,72 мл/кг, а очищенного раствора минерала бишофит ЛД<sub>50</sub> для самок составил 6,3 (4,95–8,65) мл/кг, а у самцов – 7,2 (5,86–9,05) мл/кг, что в сравнении с неочищенной формой ниже в два раза. При исследовании его кумулятивных свойств установлено, что раствор минерала бишофит не оказывает кумулирующего воздействия. Коэффициент кумуляции больше 5. Однако крысы-самки более восприимчивы к введению бишофита, чем самцы.

Ключевые слова: очищенный бишофит, неочищенный бишофит, острая токсичность, коэффициент кумуляции, летальная доза.

**TOXICITY STUDY OF PURIFIED SOLUTION OF THE MINERAL BISCHOFITE****Sysuev B. B.<sup>1</sup>, Spasov A. A.<sup>1</sup>, Mazanova L. S.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*The Volgograd state medical university, Volgograd, Russia (400131, Volgograd, Square of the Fallen fighters, 1) [bsb500@yandex.ru](mailto:bsb500@yandex.ru)*<sup>2</sup>*Scientific research Institute of pharmacology Volgograd, Russia (400131, Volgograd, Square of the Fallen fighters, 1)*

A comparative study of the Toxicological properties of the solution of mineral bischofite - crude and purified from impurities. The study was conducted on laboratory animals - female and male rats. The study of the acute toxicity carried out by the method of Litchfield J. and Wilcoxon F. In the study of the acute toxicity mineral bischofite solution proved the low level of toxicity mineral bischofite solution in 5% concentration (LD50 30 ml/kg for rats-female and male rats). The toxicity of raw mineral bischofite solution was to rats, females LD50 of 3.79 ml/kg and male rats – 3.72 ml/kg, and the purified solution of mineral bischofite LD50 for females amounted to 6.3 (4.95 of 8.65) ml/kg, and the males were 7.2 (5.86–9.05) ml/kg, that in comparison with untreated form below in two times. In the study of the cumulative properties is established that the solution of mineral bischofite has кумулирующего impact. Factor accumulation of more than 5. But rats-females are more susceptible to the introduction of bischofite than males.

Key words: purified bishofit, brown bishofit, acute toxicity, factor accumulation, lethal dose.

**Введение**

Современная медицина предусматривает применение довольно широкого комплекса лекарственных препаратов и природных веществ. Одним из таких природных компонентов является природный раствор минерала бишофит Волгоградского месторождения.

Однако наличие ряда естественных и техногенных примесей в растворе бишофита существенно ограничивает его медицинское применение. Примеси, входящие в состав бишофита, включают соли сопутствующих щелочноземельных металлов (бериллий, кальций,

барий), железа и тяжелых металлов [4]. Кроме того, железо является наиболее значительной техногенной примесью как продукт коррозии стальной арматуры скважин. В этой связи применение бишофита как основы для получения лекарственных средств, без дополнительной глубокой очистки представляется невозможным.

При этом, использование неочищенного бишофита чревато такими осложнениями, как отравление организма человека солями тяжелых металлов, лантаноидами, нефтепродуктами и др [3].

Принимая во внимание данные особенности природного минерала, являющиеся серьезным препятствием в деле создания из него лекарственных средств, разработка методик очистки минерала бишофит и последующее снижение его токсичности является задачей актуальной и перспективной [5].

### **Цель работы**

Изучение острой токсичности неочищенного и очищенного раствора минерала бишофит.

### **Материалы и методы**

Токсикологические свойства природного раствора минерала бишофит изучали в экспериментах на нелинейных крысах. Путь введения изучаемого раствора соответствовал предполагаемому его использованию в клинике. В качестве препарата сравнения использовали «Полиминерол» (Фармахим, Болгария).

Эксперименты проводились на 450 крысах обоего пола массой 190–230 г. В период проведения экспериментов были соблюдены регламентируемые в Российской Федерации правила содержания животных, проведения на них экспериментальных исследований и необходимых манипуляций по сбору информации [2].

Изучение острой токсичности проводили по методу Литчфилда и Уилкоксона [1, 2]. С этой целью раствор минерала бишофит вводили тестируемому животным в токсических дозах однократно. Наблюдения вели в течение 2 недель. По результатам гибели животных рассчитывали показатель ЛД<sub>50</sub>, по которому в последующем судили о классе токсичности.

При исследовании кумулятивного действия (по методу Лима) [2] природный минерал бишофит вводили крысам в течение 28 дней в дозах от 0,1 ЛД<sub>50</sub> до 1,12 ЛД<sub>50</sub>. В этот период у животных фиксировали гибель, по результатам которой рассчитывали индекс кумуляции изучаемого раствора минерала бишофит (отношение ЛД<sub>50</sub> при однократном введении к ЛД<sub>50</sub> при кратном введении) при его повторном введении. Коэффициент кумуляции определялся по формуле Люблиной Е. М., Минкиной Н. А.

При этом коэффициент кумуляции оценивается следующим образом: если коэффициент оказывается равен или менее 5, то это свидетельствует о наличии выраженных кумулирующих свойств; если коэффициент у препарата равен 20 и более, то кумулирующие свойства у вещества отсутствуют. Кроме того, о кумулятивных свойствах можно судить и по результатам гибели животных после введения им разрешающей дозы ЛД<sub>50</sub>. При этом если после введения разрешающей дозы вещества гибель у животных фиксируется более чем у 50 % особей, то такие данные свидетельствуют о наличии у испытуемого раствора кумулятивных свойств, если меньше, чем у 50 % особей – о привыкании.

### Результаты исследования

Изучение острой токсичности проводилось в сравнительном аспекте на неочищенном растворе и очищенном от техногенных примесей растворе минерала бишофит.

По результатам исследований острой токсичности неочищенного раствора установлены уровни летальных доз минерала бишофит, различные для крыс-самок и самцов (таблица 1). Для клиники проявления токсических эффектов было характерным: наличие седации, угнетение подвижности, дыхания, мышечная релаксация, снижение температуры тела, реакций на болевые и звуковые раздражители. Указанные признаки возникали у животных в основном после введения раствора минерала бишофит через 10–15 мин в токсических дозах. Гибели животных предшествовали тонические подергивания конечностей, боковое положение, резкое угнетение дыхания. Гибель животных отмечалась в первые сутки в течение первых 4-х часов наблюдений. Восстановление же физической и поведенческой активности у животных, оставшихся в живых, наблюдалось по окончании вторых суток наблюдений. В последующие сроки наблюдений гибели животных не отмечалось. По результатам регистрации динамики массы тела крыс зафиксировано снижение прироста массы у опытных крыс (в среднем на 10 %, в сравнении с контролем) в 1 неделю и постепенное ее восстановление к окончанию двухнедельного периода наблюдений.

Таблица 1. Влияние неочищенного раствора минерала бишофит на гибель крыс (однократно, внутрижелудочно)

Исследуемое вещество, мл/кг	Количество погибших / количество в группе	
	Самки	Самцы
Физиологический раствор 8,0	0/5	0/5
Бишофит, 1,5	0/5	0/5
Бишофит, 2,0	0/5	1/5
Бишофит, 2,2	1/5	1/5
Бишофит, 2,5	1/5	1/5

Бишофит, 3,0	2/5	2/5
Бишофит, 3,5	2/5	2/5
Бишофит, 4,0	3/5	3/5
Бишофит, 4,5	3/5	4/5
Бишофит, 5,0	4/5	5/5
Бишофит, 6,0	5/5	5/5

По результатам расчета ЛД<sub>50</sub> для крыс-самок и самцов установлены некоторые половые различия, которые оказались незначительными и в большей степени отражались только на результатах разброса минимальных и максимальных концентраций препарата. Уровень ЛД<sub>50</sub> для крыс-самок оказался равным 3,79 (2,85–4,95) мл/кг, а для крыс-самцов – 3,72 (3,05–4,59) мл/кг.

Изучение острой токсичности очищенного раствора минерала бишофит проводили на крысах обоего пола, которым его вводили внутривентрикулярно в различных концентрациях. Установлено, что гибель у животных фиксировалась после введения им испытуемого раствора в диапазоне доз от 4,0 мл/кг до 9,5 мл/кг. Динамика отравления раствором бишофит у крыс была идентична опытам с неочищенной формой, с разницей наступления токсических эффектов и гибели животных, которые пролонгировались в среднем на 2–3 часа. Гибель животных фиксировалась на 4–5-е часы наблюдений при боковом положении, угнетении дыхания, тонических, переходящих в редкие клонические судороги (таблица 2).

Таблица 2. Показатели острой токсичности (ЛД<sub>50</sub>) природного раствора минерала бишофит (очищенного и неочищенного) и полиминерола при внутривентрикулярном введении

Исследуемый раствор	Пол	ЛД <sub>50</sub> мл/кг
Раствор минерала бишофит (неочищенный)	самки	3,79
	самцы	3,72
Раствор минерала бишофит (очищенный)	самки	6,3
	самцы	7,2
Раствор минерала бишофит (очищенный, 5 % раствор)	самки	более 30,0
	самцы	более 30,0
Полиминерол, 5 % раствор <sup>1</sup>	самки	6,0
	самцы	6,0

1 – по данным «Фармахим» (Болгария)

По результатам расчета уровня ЛД<sub>50</sub>, обнаружены некоторые различия в ее величине: у самок – 6,3 (4,95–8,65) мл/кг и у самцов – 7,2 (5,86–9,05) мл/кг.

Изучение острой токсичности очищенной формы раствора минерала бишофит проводили и на его 5 % концентрации. При этом испытуемый раствор вводили крысам дважды в максимально допустимых объемах внутривенно (т.е. 15 мл/кг). Полученные результаты эксперимента свидетельствуют о низком уровне токсичности раствора минерала бишофит в 5 % концентрации, так как гибели крыс в данных экспериментах не обнаружено ни в ранний, ни в отдаленные сроки наблюдений. На этом основании заключили, что ЛД<sub>50</sub> очищенной формы раствора минерала бишофит составляет и для самок и для самцов более 30 мл/кг. Полученные результаты сравнили с клинически используемым препаратом «Полиминерол», химический состав которого аналогичен 5 % раствору минерала бишофит. ЛД<sub>50</sub> препарата «Полиминерол» составляет 6 мл/кг (по данным Болгарской фирмы «Фармахим») (таблица 2), что в 5 раз выше испытуемого очищенного раствора минерала бишофит в 5 % концентрации.

Изучение кумулятивных свойств очищенного раствора минерала бишофит проводили по методу Лима. За период введения испытуемого раствора гибель у крыс зафиксирована лишь после его начала введения в дозах, близких ЛД<sub>50</sub> (от 0,75 ЛД<sub>50</sub>). На 24 сутки погибло по 1 особи (самок и самцов), на 27 и 28 сутки (доза 1,12 от ЛД<sub>50</sub>) погибло еще 2 самца.

Результаты расчета коэффициента кумуляции позволили обнаружить отсутствие кумулирующих свойств, так как рассчитываемый показатель оказался более 5.

### **Выводы**

При изучении острой токсичности раствора минерала бишофит доказан низкий уровень токсичности раствора минерала бишофит в 5 % концентрации (ЛД<sub>50</sub> 30 мл/кг для крыс-самок и крыс-самцов). При этом токсичность неочищенного раствора минерала бишофит составила для крыс-самок ЛД<sub>50</sub> 3,79 мл/кг, а для крыс-самцов – 3,72 мл/кг, а очищенного раствора минерала бишофит ЛД<sub>50</sub> для самок составил 6,3 (4,95–8,65) мл/кг, а у самцов – 7,2 (5,86–9,05) мл/кг, что в сравнении с неочищенной формой ниже в два раза.

При исследовании его кумулятивных свойств установлено, что раствор минерала бишофит не оказывает кумулирующего воздействия. Коэффициент кумуляции больше 5. Однако крысы-самки более восприимчивы к введению бишофита, чем самцы.

### **Список литературы**

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1959. – 115 с.

2. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – С. 832.
3. Спасов А. А. Магний в медицинской практике / А. А. Спасов. – Волгоград: Отрок, 2000. – 272 с.
4. Спасов А. А. Соли магния в физиологии и патологии / А. А. Спасов, Т. А. Оробинская, Л. А. Смирнова // Успехи физиологических наук. – 1997. – Т. 28. – № 2. – С. 79–93.
5. Сысуев Б.Б. Технологические и фармакологические исследования минерала бишофит как источника магнийсодержащих лекарственных средств: Дис. ... д-ра фармацевт. наук. – Волгоград, 2012.- 333 с.

**Рецензенты:**

Бугаева Л. С., д-ра биол. наук, зам. директора по НИР НИИ Фармакологии ВолгГМУ, г. Волгоград.

Озеров А. А., д-ра хим. наук, профессор, заведующий лабораторией медицинской химии Волгоградского медицинского научного центра, г. Волгоград.