

УДК 615.326, 615.272.2

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ МИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА, СОДЕРЖАЩЕГО КАЛЬЦИЙ, МАГНИЙ, ЦИНК, СЕЛЕН

И. А. Виноградова¹, Д. В. Варганова^{1*}, Ю. П. Матвеева¹,
О. В. Жукова¹

*Петрозаводский государственный университет (просп. Ленина, 33, Петрозаводск,
Республика Карелия, Россия, 185910), *zhurakhovskaya@mail.ru*

Проведена оценка острой токсичности мультиминерального комплекса для профилактики и коррекции региональных микроэлементозов у жителей северных территорий, содержащего кальций, магний, цинк, селен. Персонализированный минеральный комплекс разработан на основании анализа элементного «портрета» жителей Республики Карелия. Эксперимент выполнен на 80 крысах Wistar (самки и самцы). Животные были разделены на четыре равные группы: контрольная и опытные группы, получавшие однократно минеральный комплекс в десятикратной, тридцатикратной, пятидесятикратной средней эффективной дозе. Минеральный комплекс вводили перорально с кормом индивидуально каждому экспериментальному животному. В течение двух недель наблюдения за животными не зафиксировано ни одной гибели. Все животные были клинически здоровы, поведение и общее состояние во всех исследуемых группах были схожими и соответствовали половозрастным особенностям. Определить значения ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ для групп самцов и самок крыс не представляется возможным. Различий в динамике прироста массы тела в опытных и контрольной группах животных не выявлено. Оценка суточного диуреза и биохимический анализ мочи не выявили негативного влияния минерального комплекса на функцию почек. Через две недели все животные были подвергнуты эвтаназии, проведен макроскопический анализ внутренних органов, биохимический анализ крови. Патологических изменений внутренних органов во всех исследуемых группах животных не установлено. Оценка биохимических показателей крови не выявила негативных изменений у крыс со стороны функции печени и почек. Согласно полученным результатам, исследуемый минеральный комплекс может быть отнесен к 4-му классу опасности и классифицирован как малоопасный (ГОСТ 12.1.007-76).

Ключевые слова: минеральный комплекс; острая токсичность; крысы; масса тела; биохимические показатели; дисэлементоз; Север; доклинические исследования

Для цитирования: Виноградова И. А., Варганова Д. В., Матвеева Ю. П., Жукова О. В. Исследование острой токсичности минерального комплекса, содержащего кальций, магний, цинк, селен // Труды Карельского научного центра РАН. 2023. № 7. С. 97–105. doi: 10.17076/eb1843

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта РФФИ № 22-25-20216 (<https://rscf.ru/project/22-25-20216/>), проводимого совместно с Республикой Карелия с финансированием из Фонда венчурных инвестиций Республики Карелия (ФВИ РК).

I. A. Vinogradova, D. V. Varganova*, Yu. P. Matveeva, O. V. Zhukova.
A STUDY OF THE ACUTE TOXICITY OF A MINERAL COMPLEX CONTAINING
CALCIUM, MAGNESIUM, ZINC, SELENIUM

Petrozavodsk State University (33 Lenin Ave., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia),
**zhurakhovskaya@mail.ru*

The acute toxicity of a multimineral complex for the prevention and correction of regional microelementoses in residents of northern territories, containing calcium, magnesium, zinc, and selenium was studied. The mineral complex was composed based on the elemental portrait of Republic of Karelia inhabitants. Eighty Wistar rats (females and males) were used for the experiment. The animals were divided into four equal groups: the control and experimental groups, which received the mineral complex once in ten-fold, thirty-fold, fifty-fold average effective dosages. The mineral complex was administered perorally with food individually to each experimental animal. During 2 weeks of observation not a single death was recorded. All animals were clinically healthy, the behavior and general condition in all the study groups were similar and corresponded to normal gender and age characteristics. Determination of LD50 and LD100 values for male and female rats was not possible. There were no differences in the dynamics of body weight gain in the experimental and control groups. Daily diuresis assessment and urine biochemical analysis revealed no negative effect of the mineral complex on renal function. After 2 weeks of observation, all animals were euthanized, macroscopic analysis of internal organs and a biochemical blood test were performed. No pathological changes in internal organs were observed in any of the studied groups. The assessment of biochemical blood parameters did not reveal any negative changes in liver and kidney function in experimental rats compared to the control. According to the results, the mineral complex can be classified as hazard class 4 (low-hazard) (GOST 12.1.007-76).

Keywords: mineral complex; acute toxicity; rats; body weight; biochemical parameters; dyselementosis; the North; preclinical studies

For citation: Vinogradova I. A., Varganova D. V., Matveeva Yu. P., Zhukova O. V. A study of the acute toxicity of a mineral complex containing calcium, magnesium, zinc, selenium. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN = Transactions of the Karelian Research Centre RAS*. 2023. No. 7. P. 97–105. doi: 10.17076/eb1843

Funding. The research is implemented with financial support from the Russian Science Foundation, project no. 22-25-20216 (<https://rscf.ru/project/22-25-20216/>) jointly with the Republic of Karelia and funding from the Venture Investment Fund of the Republic of Karelia (VIF RK).

Введение

Территории Европейского Севера, в том числе Республики Карелия, существенно отличаются от центральных районов России природно-климатическими, биогеохимическими и адаптационными характеристиками. Продолжающийся отток населения и его отрицательный естественный прирост на северных территориях остро ставят вопросы сохранения человеческого потенциала, поэтому пристального внимания требуют проблемы упреждающей и текущей профилактики заболеваний у северян [Горбачев и др., 2016]. Перспективным направлением современной медицины и экологии является изучение элементного «портрета» населения отдельных биогеохимических регионов с целью научной разработки и внедрения мероприятий по устранению выявленных микроэлементозов [Горбачев, 2019].

Оценка элементного статуса жителей Республики Карелия показала их значительное отличие по содержанию макро- и микроэлементов от населения средней полосы России, что свидетельствует о необходимости персонализированного подхода к профилактике и коррекции региональных дисэлементозов [Варганова и др., 2018; Виноградова и др., 2021]. Минеральный комплекс для коррекции дисэлементоза у жителей Карелии должен включать в себя соединения кальция, магния, цинка и селена, при этом содержание кальция и магния должно быть достаточным для восполнения глубокого элементного дефицита, выявленного у населения региона. Стандартизированные минеральные комплексы, особенно импортного производства, не учитывают особенности элементного «портрета» населения различных регионов России и не всегда могут эффективно скорректировать

региональные дисэлементозы [Виноградова и др., 2022]. Разработка подобного персонализированного минерального комплекса, его экспериментальное апробирование и внедрение в клиническую практику является актуальной задачей для сохранения здоровья населения Севера и развития отечественного фармацевтического рынка минеральных комплексов.

Обязательным этапом доклинических исследований фармакологических веществ является тестирование безопасности на лабораторных животных [Сухачев и др., 2019]. Целью доклинических токсикологических исследований является установление характера и выраженности повреждающего действия фармакологического вещества на организм экспериментальных животных. Исследование общетоксического действия подразделяется на оценку острой и хронической токсичности. Острая токсичность – это вредное воздействие вещества, проявляющееся после его однократного применения [Руководство..., 2005]. Оценка токсичности при однократном введении является важной частью доклинического изучения безопасности фармакологических веществ, поскольку позволяет определить класс токсичности соединения, основные органы-мишени, прогнозировать дозы для изучения специфических видов токсичности и токсичности при многократном введении, а также соотнести терапевтические и токсические дозы [Авдеева и др., 2018]. Целью данного исследования является оценка острой токсичности мультиминерального комплекса для профилактики и коррекции региональных микроэлементозов у жителей северных территорий, содержащего кальций, магний, цинк, селен, в эксперименте на лабораторных крысах.

Материалы и методы

Исследования выполнены согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») и «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [2005], а также в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Объектом исследования был персонализированный минеральный комплекс, изготовленный согласно Патенту на изобретение RU 2688682 С1 «Мультиминеральный комплекс для профилактики и коррекции региональных микроэлементозов у жителей северных территорий» [Варганова, Виноградова, 2019]. Исследуемый минераль-

ный комплекс, согласно описанию, включает в себя кальций 400,0 мг, магний 175,0 мг, цинк 5,0 мг, селен 0,030 мг. Для оценки острой токсичности расчет дозировок минерального комплекса проводился на единицу массы тела животного исходя из рекомендуемой авторами дозировки для человека.

Согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ», в случае использования мелких лабораторных животных (крысы, мыши, хомяки) в каждой группе должно быть не менее 5 самцов и 5 самок. При выборе пути введения обязательно использовать тот путь, который предполагается для клинического изучения [Руководство..., 2005]. Эксперимент был выполнен на 80 крысах Wistar (самки и самцы), поступивших из питомника «Рапполово» (Ленинградская область) в возрасте 13–14 недель. Животные находились на стандартном рационе питания с использованием полнорационного гранулированного сухого корма для грызунов и получали местную питьевую водопроводную воду без ограничения. При содержании животных соблюдался 12-часовой режим день/ночь, температура воздуха в помещении 20–25 °С. Животные были разделены на четыре равные группы (10 самцов и 10 самок в каждой группе): контрольная и опытные группы, получавшие однократно исследуемый минеральный комплекс в десятикратной средней эффективной дозе (кальций 0,057 мг/г; магний 0,025 мг/г; цинк 0,0007 мг/г; селен 0,000004 мг/г), тридцатикратной средней эффективной дозе (кальций 0,171 мг/г; магний 0,075 мг/г; цинк 0,0021 мг/г; селен 0,000012 мг/г), пятидесятикратной средней эффективной дозе (кальций 0,285 мг/г; магний 0,125 мг/г; цинк 0,0035 мг/г; селен 0,000020 мг/г). Минеральный комплекс вводили с кормом индивидуально каждому экспериментальному животному.

Согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности должна составлять не менее двух недель, причем в первый день после введения животные должны находиться под непрерывным наблюдением [Руководство..., 2005]. По протоколу исследования во время наблюдения (в течение 2 недель) оценивали общее состояние животных, характер двигательной активности, координацию движений, наличие судорог, тонус скелетных мышц, состояние волосяного, кожного покрова, фекальные массы, мочу (суточный диурез, биохимический анализ мочи при помощи тест-полосок «ТекоДиагностикс»

и анализатора мочи «Uritek-151»), потребление корма, потребление воды, динамику массы тела. После выведения животных из эксперимента проводили макроскопическое исследование внутренних органов и биохимический анализ крови.

Результаты представляли в виде медианы и величин 25 и 75 перцентилей. Для оценки достоверности различий между группами применяли U-критерий Манна – Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В первые и последующие сутки после введения минерального комплекса в трех исследуемых дозах не отмечено изменений показателей в сравнении с контрольной группой животных, не зафиксировано ни одной гибели. Также не зафиксировано отдаленной гибели крыс при наблюдении в течение двух недель. На протяжении всего эксперимента общее состояние животных опытных и контрольной групп оценивалось положительно, животные были клинически здоровы, поведение и общее состояние во всех исследуемых группах были схожими и соответствовали половозрастным особенностям, не наблюдалось изменений в состоянии волосяного и кожного покрова.

При однократном пероральном введении минерального комплекса во всех изученных дозах летальных эффектов достичь не удалось. Согласно полученным результатам, исследуемый минеральный комплекс может быть отнесен к 4-му классу опасности и классифицирован как малоопасный [ГОСТ 12.1.007-76]. Так как введение препарата в дозах, предусмотренных протоколом исследования, не вызывало гибели животных, определение значений ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ для групп самцов и самок крыс не представляется возможным.

Анализ динамики массы тела показал, что животные во всех исследуемых группах прибавляли в массу в течение всего периода наблюдения (табл. 1). Статистически значимых различий в динамике прироста массы тела в группах животных, получавших минеральный комплекс, и контрольной группе не выявлено, масса тела животных соответствовала половозрастным особенностям [Абрашова и др., 2013].

В течение двух недель наблюдения во всех четырех группах животных отмечали стандартные потребление корма и воды, консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания и суточный диурез. Данные по биохимическому анализу мочи в начале эксперимента и через две недели после введения минерального комплекса представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1. Динамика массы тела (г) крыс после однократного введения минерального комплекса в трех исследуемых дозах

Table 1. Dynamics of rats body weight (g) after a single administration of the mineral complex in three study doses

Крысы-самцы Male rats				
Период наблюдения Observation period	Доза минерального комплекса Dose of mineral complex			
	контроль control	10-кратная доза 10-fold dose	30-кратная доза 30-fold dose	50-кратная доза 50-fold dose
1 сутки day 1	429,5 (420,5; 438,0)	449,5 (433,8; 461,0)	436,5 (431,3; 446,8)	435,0 (429,8; 438,5)
2 сутки day 2	429,0 (421,8; 438,8)	447,0 (433,8; 458,3)	436,0 (430,5; 446,3)	434,5 (430,8; 439,5)
7 сутки day 7	440,0 (429,3; 446,8)	455,0 (440,8; 464,0)	445,0 (439,3; 454,3)	443,0 (439,5; 448,3)
14 сутки day 14	447,5 (442,0; 457,0)	463,0 (448,0; 469,5)	455,5 (448,0; 465,3)	453,0 (448,5; 459,8)
Крысы-самки Female rats				
Период наблюдения Observation period	Доза минерального комплекса Dose of mineral complex			
	контроль control	10-кратная доза 10-fold dose	30-кратная доза 30-fold dose	50-кратная доза 50-fold dose
1 сутки day 1	287,5 (280,0; 302,5)	291,5 (282,3; 302,5)	290,0 (279,5; 299,5)	291,0 (284,3; 301,8)
2 сутки day 2	287,5 (278,3; 299,5)	288,0 (284,0; 302,3)	287,5 (280,0; 297,8)	289,0 (285,0; 298,8)
7 сутки day 7	298,5 (285,8; 309,3)	295,0 (290,3; 305,3)	296,5 (284,5; 306,3)	298,0 (292,5; 307,0)
14 сутки day 14	312,5 (296,8; 318,0)	304,0 (296,8; 310,8)	306,0 (295,3; 318,3)	308,0 (302,5; 318,3)

Таблица 2. Биохимические показатели мочи крыс в начале эксперимента

Table 2. Biochemical parameters of rat urine before the experiment

Показатель Parameter	Пол Gender	Доза минерального комплекса Dose of mineral complex			
		контроль control	10-кратная доза 10-fold dose	30-кратная доза 30-fold dose	50-кратная доза 50-fold dose
Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	♂	1,025 (1,025; 1,030)	1,025 (1,025; 1,030)	1,030 (1,020; 1,030)	1,025 (1,025; 1,030)
	♀	1,020 (1,020; 1,025)	1,025 (1,020; 1,030)	1,020 (1,020; 1,025)	1,025 (1,020; 1,025)
рН	♂	6,5 (6,0; 7,0)	6,5 (6,5; 7,0)	6,5 (6,5; 7,0)	7,0 (6,0; 7,0)
	♀	7,0 (6,5; 7,0)	7,0 (6,0; 7,0)	6,5 (6,5; 7,0)	7,5 (6,5; 7,5)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Белок, мг/дл Protein, mg/dl	♂	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)
	♀	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)
Лейкоциты, лейкоц./мл Leukocytes, leuk./ml	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Кетоны, ммоль/л Ketones, mmol/l	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Кровь, эритроц./мл Blood, erythr./ml	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Уробилиноген, ммоль/л Urobilinogen, mmol/l	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-

Примечание. Здесь и в табл. 3: «-» – не обнаружено.

Note. Here and in Table 3: “-” – not detected.

Таблица 3. Биохимические показатели мочи крыс после однократного введения минерального комплекса в трех исследуемых дозах

Table 3. Biochemical parameters of rat urine after a single administration of the mineral complex in three study doses

Показатель Parameter	Пол Gender	Доза минерального комплекса Dose of mineral complex			
		контроль control	10-кратная доза 10-fold dose	30-кратная доза 30-fold dose	50-кратная доза 50-fold dose
Плотность, г/см ³ Density, g/cm ³	♂	1,025 (1,025; 1,030)	1,030 (1,025; 1,030)	1,030 (1,025; 1,030)	1,025 (1,025; 1,030)
	♀	1,020 (1,020; 1,025)	1,025 (1,025; 1,030)	1,025 (1,025; 1,030)	1,020 (1,020; 1,030)
рН	♂	7,0 (6,5; 7,0)	7,0 (6,5; 7,0)	6,5 (6,0; 7,0)	7,5 (6,5; 7,0)
	♀	6,5 (6,0; 7,0)	7,0 (6,5; 7,0)	6,5 (6,0; 7,0)	6,5 (6,5; 7,0)
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Белок, мг/дл Protein, mg/dl	♂	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)
	♀	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)	30 (29,7; 30,3)
Лейкоциты, лейкоц./мл Leukocytes, leuk./ml	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Кетоны, ммоль/л Ketones, mmol/l	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Кровь, эритроц./мл Blood, erythr./ml	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-
Уробилиноген, ммоль/л Urobilinogen, mmol/l	♂	-	-	-	-
	♀	-	-	-	-

В ходе исследования не выявлено статистически значимых различий между группами животных, получавших минеральный комплекс, и животными контрольной группы. Отклонений в показателях биохимического анализа мочи от половозрастных норм для крыс не выявлено [Абрашова и др., 2013].

Животные всех исследуемых групп после окончания эксперимента (через 2 недели) были подвергнуты эвтаназии, проведен макроскопический анализ внутренних органов и биохимический анализ крови. По данным вскрытия и макроскопического исследования внутренних органов, различий между животными опытных групп, получавших минеральный комплекс, и контрольной группой не установлено. Данные некропсии показали, что минеральный комплекс не вызывал у животных патологических изменений внутренних органов, не было установлено статистически значимых отклонений в массе органов при сравнении с контролем.

Проведена оценка влияния минерального комплекса на биохимические показатели крови (табл. 4). Статистически значимых различий между показателями животных из опытных групп и группы контроля не выявлено, за исключением содержания общего билирубина. Во всех трех опытных группах содержание общего билирубина в сыворотке крови крыс

было статистически значимо ниже, чем в группе контроля. Однако макроскопический анализ внутренних органов животных, в том числе сердца, печени и почек, не выявил патологических изменений. Существует мнение, что уровень содержания билирубина в крови является значимым маркером для оценки общего антиоксидантного статуса организма. Также показано, что дефицит магния и цинка статистически значимо коррелирует с повышением уровня билирубина, и хронические гепатиты В и С сопровождаются магниевой и цинковой тканевой недостаточностью [Плотникова и др., 2017; Creedon et al., 2021]. Причины пониженного содержания уровня билирубина в крови крыс требуют дальнейшего изучения. Возможно, прием большой дозы магния и цинка в составе минерального комплекса привел к подавлению процессов перекисного окисления и снижению уровня общего билирубина.

В целом изучение основных биохимических показателей сыворотки крови не выявило негативных изменений при действии минерального комплекса после его однократного введения в трех различных дозах со стороны функции печени и почек в сравнении с контролем. Все показатели биохимического анализа соответствовали половозрастным нормам для крыс [Абрашова и др., 2013].

Таблица 4. Биохимические показатели крови крыс через две недели после однократного введения минерального комплекса в трех исследуемых дозах

Table 4. Biochemical parameters of the rats blood two weeks after a single administration of the mineral complex in three study doses

Показатель Parameter	Пол Gender	Доза минерального комплекса Dose of mineral complex			
		контроль control	10-кратная доза 10-fold dose	30-кратная доза 30-fold dose	50-кратная доза 50-fold dose
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	♂	6,9 (6,8; 7,0)	6,8 (6,7; 6,9)	6,7 (6,6; 6,9)	6,9 (6,6; 7,1)
	♀	7,0 (6,8; 7,0)	6,9 (6,7; 7,0)	6,9 (6,8; 7,0)	6,8 (6,7; 7,0)
Общий белок, г/л Totalprotein, g/l	♂	82 (81; 83)	78 (77; 80)	76 (76; 78)	77 (76; 79)
	♀	81(79; 83)	80 (78; 82)	76 (75; 78)	71 (70; 73)
Билирубин общий, мкмоль/л Bilirubintotal, μmol/l	♂	0,30 (0,28; 0,32)	0*	0*	0*
	♀	1,72 (1,70; 1,74)	0*	0*	0*
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	♂	44 (42; 46)	46 (45; 47)	44 (42; 46)	49 (48; 49)
	♀	49 (47;52)	43 (41; 45)	38 (37; 39)	45 (43; 47)
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	♂	5,52 (5,31; 5,75)	5,70 (5,51; 5,94)	6,01 (5,85; 6,27)	5,83 (5,54; 6,08)
	♀	5,73 (5,52; 5,98)	6,23 (6,01; 6,49)	7,75 (7,41; 7,94)	6,10 (5,91; 6,25)

Окончание табл. 4
Table 4 (continued)

Показатель Parameter	Пол Gender	Доза минерального комплекса Dose of mineral complex			
		контроль control	10-кратная доза 10-fold dose	30-кратная доза 30-fold dose	50-кратная доза 50-fold dose
АлАТ, ед/л ALT, u/l	♂	66,2 (54,9; 79,1)	71,9 (58,5; 84,6)	67,6 (58,2; 76,7)	82,0 (70,8; 89,2)
	♀	76,1 (62,5; 83,8)	59,0 (50,2; 68,6)	74,9 (61,1; 85,6)	77,5 (68,5; 85,7)
АсАТ, ед/л AST, u/l	♂	123,5 (113,8; 139,2)	130,6 (116,5; 143,2)	155,2 (146,8; 166,9)	153,4 (141,5; 165,4)
	♀	154,9 (140,6; 169,4)	129,8 (118,2; 138,6)	130,9 (114,5; 148,3)	123,4 (111,4; 134,7)
Амилаза, ед/л Amylase, u/l	♂	1250,7 (1216,8; 1284,7)	881,3 (864,3; 904,2)	1019,8 (989,1; 1039,6)	1035,8 (1012,3; 1052,8)
	♀	897,1 (872,6; 917,3)	889,5 (864,2; 903,5)	809,4 (785,6; 823,8)	996,8 (975,8; 1024,9)
Мочевая кислота, мкмоль/л Uricacid, μmol/l	♂	64 (50,6; 75,2)	108 (96,2; 114,3)	86 (77,2; 92,6)	76 (68,2; 86,4)
	♀	74 (60,4; 86,4)	122 (98,6; 143,6)	106 (95,2; 114,3)	94 (83,1; 104,6)

Примечание. *p ≤ 0,05 – относительно контроля.

Note. *p ≤ 0.05 – relative to the control.

Заключение

Проведена оценка острой токсичности минерального комплекса для жителей северных территорий, содержащего кальций, магний, цинк, селен. Результаты исследования острой токсичности, полученные при однократном применении исследуемого минерального комплекса у крыс, свидетельствуют о хорошей переносимости комплекса. Во время эксперимента гибели животных не наблюдалось. Так как введение препарата в дозах, предусмотренных протоколом исследования, не вызывало гибели животных, соответственно, определение значения ЛД₅₀ и ЛД₁₀₀ для групп самцов и самок крыс не представляется возможным. Анализ динамики массы тела крыс не выявил статистически значимых различий между опытными группами и контролем. При биохимическом анализе мочи и крови не выявлено статистически значимых различий между животными, получившими минеральный комплекс, и группой контроля. Отрицательное влияние минерального комплекса на внутренние органы при макроскопическом исследовании не установлено. Согласно полученным результатам, исследуемый минеральный комплекс может быть отнесен к 4-му классу опасности и классифицирован как малоопасный [ГОСТ 12.1.007-76].

Литература

Абрашова Т. В., Гуцин Я. А., Ковалева М. А., Рыбакова А. В., Селезнева А. И., Соколова А. П.,

Ходько С. В. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных / Науч. ред. В. Г. Макаров, М. Н. Макарова. СПб.: ЛЕМА, 2013. 116 с.

Авдеева О. И., Макарова М. Н., Калатанова А. В., Ковалева М. А. Биоэтические и экономические аспекты в основе выбора метода изучения токсичности лекарственных средств при однократном введении // Лабораторные животные для научных исследований. 2018. № 1. С. 4–11. doi: 10.29296/2618723X-2018-01-01

Варганова Д. В., Виноградова И. А. Мультиминеральный комплекс для профилактики и коррекции региональных микроэлементозов у жителей северных территорий. Патент № 2688682 С1 РФ, заявл. 18.12.2017, опубл. 22.05.2019.

Варганова Д. В., Виноградова И. А., Луговая Е. А. Элементный статус жителей старших возрастных групп Петрозаводска // Успехи геронтологии. 2018. Т. 31, № 2. С. 178–183.

Виноградова И. А., Варганова Д. В., Луговая Е. А. Оценка содержания макро- и микроэлементов у жителей Европейского Севера в зависимости от пола и возраста // Успехи геронтологии. 2021. Т. 34, № 4. С. 572–580. doi: 10.34922/AE.2021.34.4.010

Виноградова И. А., Варганова Д. В., Матвеева Ю. П., Жукова О. В., Луговая Е. А. Актуальность разработки минерального комплекса для профилактики дисэлементозов у жителей Республики Карелия // Успехи геронтологии. 2022. Т. 35, № 4. С. 586.

Горбачев А. Л. Проблемные вопросы минерального обмена у жителей арктических территорий // Вестник уральской академической науки. 2019. Т. 16, № 2. С. 96–102. doi: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-96-102

Горбачев А. Л., Луговая Е. А., Степанова Е. М. Микроэлементный профиль людей старческого возраста Европейского и Азиатского Севера России // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 5. С. 432–439. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-432-439

ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. 7 с.

Плотникова Е. Ю., Карягина М. С., Шамрай М. А., Зинчук С. Ф., Баранова Е. Н., Максимов С. А. Магниево-цинковый статус у пациентов с хроническими гепатитами В и С // РМЖ. Медицинское обозрение. 2017. № 2. С. 60–64.

Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.

Сухачев В. С., Иванов С. М., Филимонов Д. А., Пороиков В. В. Альтернативные методы исследования. Компьютерная оценка острой токсичности для грызунов // Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 4. С. 25–31. doi: 10.29296/2618723X-2019-04-04

Creeden J. F., Gordon D. M., Stec D. E., Hinds T. D. Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2021. Vol. 320(2). P. E191–E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020

References

Abrashova T. V., Gushchin Ya. A., Kovaleva M. A., Rybakova A. V., Selezneva A. I., Sokolova A. P., Khod'ko S. V. Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals. A reference book. St. Petersburg: LEMA; 2013. 116 p. (In Russ.)

Avdeeva O. I., Makarova M. N., Kalatanova A. V., Kovaleva M. A. Bioethical and economic aspects in the basis of a choice of a method of studying of toxicity of medical products at single introduction. *Laboratory Animals for Science*. 2018;1:4–11. doi: 10.29296/2618723X-2018-01-01 (In Russ.)

Creeden J. F., Gordon D. M., Stec D. E., Hinds T. D. Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021;320(2):E191–E207. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020

Gorbachev A. L. Problem issues of mineral metabolism among residents of the Arctic territories. *Vestnik ural'skoi akademicheskoi nauki = Journal of Ural Medical Academic Science*. 2019;16(2):96–102. doi: 10.22138/2500-0918-2019-16-2-96-102 (In Russ.)

Gorbachev A. L., Lugovaya E. A., Stepanova E. M. Trace element status in old people of European and Asian parts of the North of Russia. *Gigiena i sanitariya = Hygiene and Sanitation*. 2016;95(5): 432–439. doi: 10.18821/0016-9900-2016-95-5-432-439 (In Russ.)

ГОСТ 12.1.007-76. Occupational safety standards system. Noxious substances. Classification and general safety requirements. 7 p. (In Russ.)

Khabriev R. U. (ed.). Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2nd ed., rev. and enlarged. Moscow: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)

Plotnikova E. Yu., Karyagina M. S., Shamrai M. A., Zinchuk S. F., Baranova E. N., Maksimov S. A. The magnesium-zinc status at patients with chronic hepatitis B and C. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = Russian Medical Inquiry*. 2017;2:60–64. (In Russ.)

Sukhachev V. S., Ivanov S. M., Filimonov D. A., Poroikov V. V. Alternative Methods of Studies. Computer-Aided Estimation of Rodents Acute Toxicity. *Laboratory Animals for Science*. 2019;4:25–31. doi: 10.29296/2618723X-2019-04-04 (In Russ.)

Varganova D. V., Vinogradova I. A. Multimineral complex for the prevention and correction of regional microelementoses in residents of the northern territories. Patent No. 2688682 C1 RF, appl. 18.12.2017, publ. 22.05.2019. (In Russ.)

Varganova D. V., Vinogradova I. A., Lugovaya E. A. The elemental status of senior residents in Petrozavodsk. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2018;31(2):178–183. (In Russ.)

Vinogradova I. A., Varganova D. V., Lugovaya E. A. Assessment of the content of macro- and microelements in residents of the European North depending on gender and age. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2021;34(4):572–580. doi: 10.34922/AE.2021.34.4.010 (In Russ.)

Vinogradova I. A., Varganova D. V., Matveeva Yu. P., Zhukova O. V., Lugovaya E. A. The relevance of the development of a mineral complex for the diselementosis prevention among residents of the Republic of Karelia. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2022;35(4):586. (In Russ.)

Поступила в редакцию / received: 08.11.2023; принята к публикации / accepted: 16.11.2023.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Виноградова Ирина Анатольевна

д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакологии, организации и экономики фармации с курсами микробиологии и гигиены Медицинского института

e-mail: iri89569627@yandex.ru

CONTRIBUTORS:

Vinogradova, Irina

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology, Pharmaceutical Economics and Policy, Institute of Medicine

Варганова Дарья Владимировна

канд. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института

e-mail: zhurakhovskaya@mail.ru

Матвеева Юлия Павловна

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института

e-mail: piwitepisma@list.ru

Жукова Оксана Валентиновна

канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, организации и экономики фармации Медицинского института

e-mail: zhykovaokhانا@yandex.ru

Varganova, Dar'ya

Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Pharmaceutical Economics and Policy, Institute of Medicine

Matveeva, Yuliya

Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Pharmaceutical Economics and Policy, Institute of Medicine

Zhukova, Oksana

Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Pharmacology, Pharmaceutical Economics and Policy, Institute of Medicine