

УДК: 615.31.099:599.323.45

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.95

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И НЕКОТОРЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НОВОГО ХЕЛАТНОГО СОЕДИНЕНИЯ

Югатова Н.Ю.^{1*} – канд. ветеринар. наук, доц. каф. ветеринарной гигиены и радиобиологии (ORCID 0000-0002-0139-3083); **Васильев Р.О.**¹ – канд. биол. наук, доц. каф. ветеринарной гигиены и радиобиологии (ORCID 0000-0002-6564-7791); **Назарова М.Д.**¹ – асп. кафедры ветеринарной гигиены и радиобиологии; **Саврасов Д.А.**² – канд. ветеринар. наук, зав. каф. терапии и фармакологии, (ORCID 0000-0002-1293-2249).

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

² ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет имени императора Петра I»

* makrinova.73@mail.ru

Ключевые слова: микроэлементы, селен, железо, крысы, куры, острая токсичность, выживаемость.

Key words: trace elements, selenium, iron, rats, chickens, acute toxicity, survival

Поступила: 27.04.2024

Принята к публикации: 10.06.2024

Опубликована онлайн: 28.06.2024



РЕФЕРАТ

На беспородных крысах-самцах проведено изучение параметров острой токсичности хелатного комплекса, содержащего в своем составе микроэлементы: железо, марганец, медь, селен, йод. Определение токсических доз проводилось путем построения графика прямой регрессии. Таким образом, были сформированы группы животных, которым вводили водный раствор хелатного комплекса в дозах, мл/кг: 6,94; 8,89; 11,11 и 11,67. Реакцию на введение раствора оценивали общепринятыми клинико-гематологическими методиками. При этом учитывали динамику температуры, живой массы, летальность и показатели периферической крови. В ходе эксперимента были определены показатели токсичности. Токсический эффект у подопытных животных проявлялся в виде угнетения активности, одышки, снижение реакций на внешние раздражители, снижение температуры тела, взъерошенности шерстного покрова, снижение массы. В крови отмечали достоверное увеличение числа лейкоцитов и эритроцитов у крыс, получавших дотации хелатного микроэлементного комплекса в дозах 8,89 мл/кг и 11,11 мл/кг. Сделан вывод, что введение хелатного комплекса микроэлементов привело к стимуляции эритропоэза и лейкопоэза, а по результатам исследования показателей токсичности представленная рецептура соответствует к 3-му классу опасности. Были определены параметры острой токсичности хелатного комплекса микроэлементов с учетом выживаемости животных,

установлены $LD_{50} - 907 \pm 0,63$ мг/кг; $LD_{16} - 765$ мг/кг; $LD_{84} - 1076$ мг/кг. Сделан вывод, что показатели токсичности хелатного комплекса микроэлементов согласно ГОСТ 12.1.007–76 соответствуют 3-му классу опасности – «вещества умеренно опасные». Учитывая потенциальный гемопоэтический и антиоксидантный эффект микроэлементов в составе хелатного комплекса и сравнительно низкую токсичность с другими селенсодержащими органическими и неорганическими добавками и препаратами применение данного комплекса открывает возможности и перспективность для испытания в качестве радиозащитного средства.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Доклинические испытания лекарственных средств и кормовых добавок для ветеринарного применения – неотъемлемая часть комплекса исследований, по фармако-токсикологической оценке, перспективных препаратов и кормовых добавок. На сегодняшний день животноводческие хозяйства не обладают запасом радиозащитных средств. В связи с чем, вопросы продовольственной безопасности при угрозе развития неблагоприятной радиационно-экологической обстановки и ведения хозяйственной деятельности в данных условиях требует поиска эффективных рецептур радиозащитных композиций [1,2].

Согласно исследованиям ряда авторов, актуальность темы, научная и практическая значимость составления рецептур препаратов, которые в отсутствие воздействия ионизирующей радиации могут использоваться как средства профилактики и лечения гипомикроэлементозов, а при развитии неблагоприятной радиационно-экологической обстановки могут быть в экстренном порядке применены в качестве радиозащитных средств [2, 3].

Для оценки токсичности представлен хелатный комплекс микроэлементов для внутримышечного введения, содержащий в своем составе жизненно необходимые элементы такие, как медь, железо, цинк, марганец, кобальт, селен и йод. Согласно данным научной литературы низкий уровень эссенциальных микроэлементов в рационе может рассматриваться как стресс-фактор для животных, который в том числе вызывает сдвиг реакций перекисного окисления и влияет на активность ферментов антиоксидантной системы [3, 4]. Например, отмечаются изменения в системе реакций адаптационного

механизма и гомеостаза в сторону оксидативного стресса при дефиците селена, йода и кобальта. Коррекция химическими элементами гипомикроэлементозов животных, включает стабилизацию процессов свободнорадикального окисления и активизацию антиоксидантной и эндокринной

(гипофизарно-тиреоиднокортикальной) систем, являющихся одними из фундаментальных молекулярных механизмов патогенеза различных гипомикроэлементозов у сельскохозяйственных животных [5, 6, 7]. При этом включение в рацион минеральных кормовых добавок или фармакологических препаратов способствует улучшению физиологического состояния и повышению продуктивности на 12–25%.

Все вышеизложенное опирается на разрабатываемую биогеохимическую концепцию, заключающуюся в комплексном изучении уровня физиологически необходимых микроэлементов в среде и рационе животных, обмене минералов и витаминов в организме, исследование уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантной системы (АОС), реакций метаболизма, гематологических параметров, активности гормонов эндокринной системы продуктивных животных в конкретных биогеохимических условиях различных районов России [8, 9, 10].

При воздействии малых, средних и высоких доз ионизирующих излучений потребность организма в микроэлементах значительно увеличивается. Также было установлено, что потенциально радиопротекторными свойствами чаще обладают соединения, вводимые животным до лучевого воздействия в дозах близких к токсическим, а значит рецептуры существующих препаратов микроэлементов и кор-

мовых добавок, применяемые животным для профилактики и лечения гипомикроэлементозов, в условиях воздействия ионизирующей радиации могут оказаться малоэффективными [11].

В связи с этим, расширение области применения комплексных соединений микроэлементов представляет большой интерес и является актуальным направлением. Представляет интерес и важность изучения их радиопротекторных и радиозащитных свойств ввиду того, что эссенциальные микроэлементы играют ключевую роль в стабилизации процессов свободнорадикального окисления и активизации антиоксидантной и эндокринной систем, которые являются мишенями для ионизирующих излучений.

Таким образом, целью настоящего исследования являлись определение параметров острой токсичности хелатного комплексного соединения микроэлементов с повышенным содержанием селена для парентерального применения в качестве потенциального радиозащитного средства, оценка выживаемости животных, определение ЛД₅₀; ЛД₁₆ и ЛД₈₄. Объектом нашего исследования был водный раствор хелатного комплекса микроэлементов; предметом выступали токсикологические проявления у крыс на фоне внутримышечного введения объекта исследования. Оценка токсикометрических показателей хелатного комплекса микроэлементов, обладающего в том числе потенциальными радиозащитными свойствами ранее не проводилась и определяет научную новизну исследования и практическую значимость для проведения дальнейших испытаний на лабораторных и сельскохозяйственных животных в условиях воздействия ионизирующей радиации как неблагоприятного антропогенного фактора среды.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Опыты по определению острой токсичности водного раствора хелатного комплекса для внутримышечного введения, содержащего в своем составе микроэлементы, мг/мл: железо – 3,0; марганец –

0,6; медь – 0,06; селен – 0,03; йод – 0,09 (ООО «Дельта», Тверь) проводились на аутбредных лабораторных крысах (самцах). Стерильность раствора достигалась автоклавированием при температуре 120 °С в течение 8 минут. Животные содержались в условиях вивария, соответствующих требованиям нормативно-правовой документации (ГОСТ 33215-2014, ГОСТ 33216-2014). Манипуляции над животными проводились в соответствии с требованиями приказа Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практике», «Этического кодекса» (1985), включающего раздел «Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000), рекомендациями Федерации европейских научных ассоциаций по содержанию и использованию лабораторных животных в научных исследованиях (FELASA) и правилам лабораторной практики в Российской Федерации.

Срок карантинирования составил 14 дней, период адаптации – 7 дней. Температура в помещении поддерживалась в пределах 20–24 °С, влажность – в диапазоне от 45% до 65%. У животных был установлен 12-часовой режим смены дня и ночи. Кормление осуществляли полнорационным комбикормом для содержания лабораторных животных ЛБК-120, поение осуществляли вволю водой. С целью изучения параметров острой токсичности хелатного комплекса микроэлементов были сформированы 6 групп животных (живой массой 182,0±11,1 г по 6 особей в каждой). Определение токсических доз основывалось на применении прямой регрессии. С этой целью, для построения диаграммы эмпирически двум группам животных был введен раствор хелатного комплекса микроэлементов объемом 0,69 мл на 100 г живой массы и 1,11 мл на 100 г живой массы, при этом выжило 6 и 1 крысы соответственно. На основании полученных результатов был построен гра-

фик прямой регрессии по которому вычислили дозы на которых погибнет 3 и 6 животных по формуле: $y=6,6x-8,3$. Таким образом, были определены группы для изучения острой токсичности: группа К – контроль (проводилось внутримышечное введение воды для инъекций); 1-ая, 2-ая, 3-я и 4-я опытные группы (внутримышечное введение водного раствора хелатного комплекса микроэлементов) (Таблица 1).

За животными было установлено наблюдение в течение 14 суток, причем в первый день контроль состояния был непрерывный. Наблюдение включало оценку общего состояния (при этом обращали

внимание на наличие угнетения или возбуждения у животных), двигательной активности, наличие реакции на раздражения (реакцию на звук, прикосновение), состояние желудочно-кишечного тракта (наличие или отсутствие диареи), потребление корма, воды (оценивали объем оставшегося корма помещенного в отсеке и уровня воды в поилке), динамику массы тела и температуры (температуру измеряли с помощью ректального термометра «MicrothermaThermoWork» (Великобритания). Экспериментальные данные подвергали статистической обработке с использованием программы «Statistica2005+».

Таблица 1 – Результаты исследования острой токсичности водного раствора хелатного комплекса микроэлементов при внутримышечном введении (n=6)

Показатели	Группа животных (крысы)								
	К*	1**	2**	3**	4**				
	Объем хелатного комплекса микроэлементов								
мл/100 г	1,17	0,69	0,89	1,11	1,17				
мл/кг	11,67	6,94	8,89	11,11	11,67				
Полученная доза									
Состав хелатного комплекса	-	мг/100г	мг/кг	мг/100г	мг/кг	мг/100г	мг/кг	мг/100г	мг/кг
Fe	0	2,08	20,83	2,67	26,67	3,33	33,30	3,50	35,00
Mn	0	0,42	4,17	0,53	5,33	0,67	6,70	0,70	7,00
Cu	0	0,21	2,08	0,27	2,67	0,33	3,30	0,35	3,50
Zn	0	1,17	11,67	1,49	14,93	1,87	18,70	1,96	19,60
Co	0	0,04	0,42	0,05	0,53	0,07	0,70	0,07	0,70
Se	0	0,02	0,21	0,03	0,27	0,03	0,30	0,04	0,35
I	0	0,06	0,63	0,08	0,80	0,10	1,00	0,11	1,05

Примечание: * – группа контроль введения; ** – опытные группы

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Согласно полученным расчетам по дозам было проведено однократное внутримышечное введение препарата. В первые 50-60 минут после введения препарата отмечалось некоторое возбуждение и беспокойство. Токсический эффект у подопытных животных проявлялся в виде угнетения активности, учащение сердцебиения, одышки, снижение реакций на внешние раздражители, снижение темпе-

ратуры тела, взъерошенности шерстного покрова. Перечисленные изменения регистрировались у крыс через 2-3 часа после введения препарата в токсических дозах.

Гибель 100% и 90% животных отмечалась в течение первых суток на фоне резкого угнетения дыхания и тонических судорожных сокращений (на фоне введения препарата в дозах 11,67 мл/кг и 11,11 мл/кг соответственно).

У животных 2 группы изменения отмечались с 7 часа по 4 сутки от начала эксперимента. Животные были угнетены, было зафиксировано снижение потребления корма, двигательной активности. К 3 суткам наблюдения погибло 30%, а к 4 суткам – 50% подопытных крыс. Состояние животных 1 опытной группы (6,94 мл/кг) в целом можно было охарактеризовать как удовлетворительное. В течение 10 часов отмечали незначительное угнетение с последующим восстановлением к исходному состоянию. В таблице 2 представлена динамика летальности крыс при однократном внутримышечном введении водного раствора хелатного комплекса микроэлементов, а также рассчитанные параметры токсикометрии («методом пробит-анализа» по Финни).

По результатам регистрации динамики массы тела крыс было зафиксировано незначительное снижение прироста у группы контроля к 8 часу наблюдений на 4,46 % относительно фоновых значений (Таблица 3). Через сутки отмечали возрастание показателя и к 14 суткам, масса

стала выше исходных данных на 17,2%. Статистически значимые снижения массы отмечали в опытных группах, получавших инъекцию хелатного комплекса микроэлементов. Так, уменьшение массы к 8-му часу наблюдений у крыс первой группы составило 6,8 % относительно фоновых значений. Дальнейшее наблюдение показало постепенное увеличение массы животных, которая к концу наблюдений стала выше фоновых на 5%. У крыс 2-ой опытной группы также отмечали понижение исследуемого показателя к 8-му часу на 8% в сравнении с фоновыми характеристиками. Последующий контроль показателя выявил статистически значимое снижение массы тела животных группы, которое к 3-м суткам составило 11,4% относительно фона и контроля. Анализ изменений изучаемого параметра у животных 3-ей и 4-ой групп показал снижение веса к концу к 8 часу наблюдений на 8,9% и 9% относительно фоновых величин и на 5,7% и 5,2% в сравнении с этим же периодом в группе контроля соответственно.

Таблица 2 – Показатели летальности и параметры токсикометрии водного раствора хелатного комплекса (n=6).

Группа животных (доза)	Срок наблюдения (погибло/выжило)					
	12 час	1 сут	2 сут	3 сут	7 сут	14 сут
контроль (вода для инъекций)	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
опытная 1 (694 мг/кг)	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6
опытная 2 (889 мг/кг)	0/6	0/6	0/6	2/4	3/3	3/3
опытная 3 (1111 мг/кг)	5/1	5/1	5/1	5/1	5/1	5/1
опытная 4 (1167 мг/кг)	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6	6/6
ЛД ₅₀ , мг/кг (M±m)	907±0,63*					
ЛД ₁₆ , мг/кг	765**					
ЛД ₈₄ , мл/кг	1076***					

Примечание: содержание микроэлементов в указанной дозе, мг

* – Fe-27,21; Mn-5,44; Cu-2,75; Zn-15,23; Co- 0,54; Se-0,27; I-0,81

** – Fe-22,95; Mn-4,59; Cu-2,29; Zn-12,85; Co- 0,45; Se-0,23; I-0,69

*** – Fe-32,28; Mn-6,45; Cu-3,22; Zn-18,07; Co- 0,64; Se-0,32; I-0,96

Таблица 3 – Изменение массы тела крыс в граммах при внутримышечном введении водного раствора хелатного комплекса микроэлементов, М [Q25; Q75], (n=6)

Срок исследования	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
0 ч	179,3 [177,4;183,8]	186,3 [180,5;186,6]	183,4 [180,4;184,8]	181,5 [180,3;182,18]	182,6 [180,0;182,6]
1 ч	178,4 [176,6;182,8]	183,4 [177,5;185,6]	180,6 [175,5;183,3]	176,2 [174,8;179,2]	179,5 [178,5;182,2]
3 ч	176,8 [173,5;180,6]	180,2 [174,1;181,8]	174,9 [170,6;181,0]	172,1 [170,5;178,9]	173,2 [169,9;175,6]
6 ч	176,7 [174,2;179,3]	180,1 [173,7;180,7]	171,4 [164,5;176,5]	169,4 [167,1;174,1] [#]	168,5 [162,4; _# 170,3]
8 ч	175,3 [173,3;179,1]	173,6 [171,7;178,8] [*]	168,9 [162,6;173,1] [*]	165,3 [160,3;169,2]	166,2 [161,6;169,3]
1 сут	177,1 [174,5;181,3]	173,9 [171,9;178,7]	167,2 [160,0;169,7]	–	–
2 сут	179,0 [175,3;183,3]	175,4 [172,0;178,9]	166,3 [157,2;167,3]	–	–
3 сут	183,2 [176,3;186,1]	175,9 [173,7;180,1]	162,5 [154,8;168,3] [*] #	–	–
4 сут	184,5 [177,3;186,9]	176,1 [175,3;181,8]	164,9 [150,4;165,1]	–	–
5 сут	188,2 [179,7;188,6]	179,4 [176,4;183,9]	163,1 [150,6;164,4]	–	–
6 сут	190,3 [184,0;194,6]	179,9 [177,4;185,9]	161,1 [150,0;163,4]	–	–
7 сут	195,7 [189,6;198,1]	186,2 [180,7;191,9]	159,5 [150,7;162,4]	–	–
14 сут	210,2 [201,6;216,8]	195,3 [189,9;202,9]	167,8 [162,9;170,5]	–	–

Примечание: # – $p \leq 0,05$ – достоверность различий между значениями у подопытных групп относительно значений животных контрольной группы (критерий Краскела-Уоллиса); * – достоверность различий согласно критерию знаковых рангов по Фридману внутри группы относительно фоновых значений.

Изменения показателей температуры наблюдали у животных на протяжении всего эксперимента. У животных 1-ой группы к 8 часу опыта было отмечено снижение исследуемого показателя относительно фоновых значений и показателей животных контрольной группы, в последующие сроки показания исследуе-

мой величины несколько снизились и снова возросли к концу наблюдений. У животных 2-ой и 3-ей опытных групп, на фоне введения препарата температура снизилась к 8 часу на 4,2% и 5,7% соответственно. Динамика температурных показателей в течение последующих 4-х суток имела тенденцию к падению значе-

ний, однако начиная с 5-х суток наблюдений было отмечено возрастание температурных данных. У животных 4-ой группы уже в первые часы контроля температуры было отмечено резкое снижение показателя, которое к 8-му часу наблюдения составила 9,1% относительно фоновых характеристик. При дальнейшей оценке исследуемого показателя у выживших животных к 14 суткам наблюдений отмечали стабилизацию температурных значений в соответствии с фоновыми параметрами (Рисунок).

При оценке количества лейкоцитов в крови подопытных животных было выявлено увеличение их количества в периферической крови (Таблица 4). Статистически значимыми были результаты исследований животных 1-ой группы, где их число возросло на 13,4% и 2-ой группы – на 10,6%. Исследование гемопоэтических маркеров показало достоверное увеличение их числа. Так содержание эритроцитов у животных 1-ой группы возросло к

14 суткам наблюдений на 8,8% относительно фоновых показателей. Во 2-ой группе опытных крыс число клеток красной крови достоверно увеличилось на 21% относительно фоновых значений и было выше на 32 % животных контрольной группы (14 сут). Уровень основного компонента эритроцитов (гемоглобина) возрастал во всех группах животных, получавших водный раствор хелатного комплекса. Статистически значимые изменения были отмечены у крыс 2-ой опытной группы. Так, к заключительной точке наблюдения показатель возрос 11,25% относительно фоновых значений и на 13,6% относительно крыс, получавших воду для инъекций.

При оценке динамики тромбоцитов было отмечено достоверное повышение их числа к 14 суткам у животных 2-ой группы опыта (на 2,6%) и 3-ей группы (3,5%).

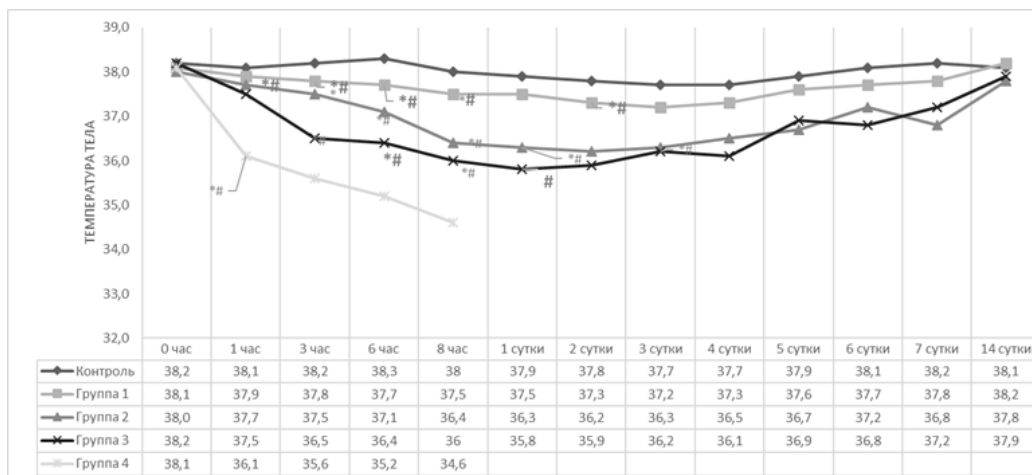


Рисунок 1 – Изменение температуры тела у крыс при внутримышечном введении водного раствора хелатного комплекса микроэлементов в период от начала исследования по 7 сутки (n=6). * – $p \leq 0,05$ – достоверность различий согласно критерию знаковых рангов по Уилкоксоу внутри группы относительно фоновых значений; # – $p \leq 0,05$ – достоверность различий согласно U-критерия Манна-Уитни между подопытными и контрольной группами.

Таблица 4 – Показатели крови крыс при внутримышечном введении водного раствора хелатного комплекса микроэлементов, М [Q₂₅; Q₇₅], (n=6)

Показатель	Период	Контроль	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
WBC×10 ⁹ /л	фон	9,5 [8,6;10,3]	8,9 [8,6;9,7]	9,4 [8,6;10,3]	9,3 [8,5;10,4]	9,6 [8,6;10,3]
	1 сут	9,6 [8,5;10,2]	9,1 [8,3;9,7]	9,4 [8,2;9,8]	9,5 [8,6;10,2]	-
	7 сут	9,4 [8,3;10,1]	9,6 [8,7;9,9]	9,8 [8,6;10,2]	9,4	-
	14 сут	9,7 [8,6;10,3]	10,1 [#] [9,2;10,7]	10,4 [#] [9,5;11,1]	9,6	-
RBC×10 ¹² /л	фон	6,3 [5,9;6,5]	6,8 [6,3;7,3]	7,1 [6,8;7,3]	6,9 [6,7;7,2]	6,7 [6,4;6,9]
	1 сут	6,4 [5,8;6,6]	7,1 [6,8;7,5]	7,3 [6,9;7,5]	7,3 [6,9;7,4]	-
	7 сут	6,4 [5,8;6,5]	7,2 [6,9;7,6]	7,6 [7,1;7,9]	7,7	-
	14 сут	6,5 [6,1;6,8]	8,3 [#] [7,1;8,7]	8,6 [#] [7,8;8,8]	7,8	-
HGB, г/л	фон	112 [108;119]	114 [108;120]	116 [110;122]	110 [104;115]	116 [108;120]
	1 сут	112 [108;119]	116 [110;121]	123 [116;127]	115 [108;118]	-
	7 сут	113 [110;119]	120 [115;123]	126 [120;128]	120	-
	14 сут	113 [111;120]	124 [118;128]	129 [#] [123;132]	123	-
PLT×10 ⁹ /л	фон	810 [800;821]	817 [806;826]	814 [810;827]	816 [807;824]	820 [816;827]
	1 сут	812 [801;822]	826 [810;831]	832 [819;839]	849 [829;854]	-
	7 сут	813 [801;820]	825 [813;830]	838 [825;846]	846	-
	14 сут	812 [802;821]	821 [809;829]	841 [*] [833;850]	845 [*]	-

Примечание: # – $p \leq 0,05$ – достоверность различий между значениями у подопытных групп относительно значений животных контрольной группы (критерий Краскела-Уоллиса); * – достоверность различий согласно критерию знаковых рангов по Фридману внутри группы относительно фоновых значений.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

В ходе исследования были определены параметры токсикометрии хелатного комплекса микроэлементов и установлены ЛД₅₀ (907±0,63 мг/кг); ЛД₁₆ (765 мг/кг); ЛД₈₄ (1076 мг/кг), что позволит в дальнейшем определить кумулятивный

эффект хелатного комплекса микроэлементов.

После введения препарата у всех животных недолговременно отмечали возбужденное состояние, что объясняется следствием первичной реакции организма животных на манипуляцию. Основное

клиническое проявление при введении хелатного комплекса микроэлементов в дозах 11,11 мл/кг и 11,67 мл/кг, которое регистрировали позднее, заключалось в снижении активности, одышки и учащении сердцебиения, что может быть связано с развитием метаболического ацидоза, в результате расстройства кислотно-щелочного равновесия и кардиогенного шока на фоне интоксикации железом. Гибель животных наблюдалась на фоне каталептического состояния, выраженной седации. У выживших животных, признаки интоксикации постепенно стихали и ко вторым суткам наблюдений отмечали тенденцию к постепенному восстановлению функциональной активности крыс.

Увеличение числа лейкоцитов и эритроцитов в крови наиболее выражено было в третьей и четвертой группах, что вероятно связано с благоприятным действием кобальта на эритропоэз, которое осуществляется непосредственно через эритропоэтины или другие образующиеся в организме соединения, активизируя лейкопоэз, что согласуется с данными Мухамедовой Б.И. [12] Кроме того, цинк, участвующий в процессах синтеза ДНК, что определяет его эссенциальность для быстро пролиферирующих тканей, таких как костный мозг и тимус, также влияет состав периферической крови [13].

Полученные данные свидетельствуют о том, что у крыс, получавших дотации хелатного комплекса микроэлементов отмечали повышение количества тромбоцитов, что вероятно связано со стрессовой реакцией и увеличением числа эритроцитов в крови.

В заключение стоит отметить, что показатели токсичности хелатного комплекса микроэлементов согласно ГОСТ 12.1.007–76 соответствуют 3-му классу опасности – «вещества умеренно опасные». Учитывая потенциальный гемопоэтический и антиоксидантный эффект микроэлементов в составе хелатного комплекса и сравнительно низкую токсичность с другими селенсодержащими органическими и неорганическими добавками и препаратами, что согласуется с данны-

ми полученными рядом исследователей [14, 15], применение данного комплекса открывает возможности и перспективность для испытания в качестве радиозащитного средства.

STUDY OF ACUTE TOXICITY AND SOME CLINICAL PARAMETERS OF A NEW CHELATED COMPOUND

Yugatova N. Yu.^{1*} – Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary Hygiene Radiobiology (ORCID 0000-0002-0139-3083); **Vasiliev R. O.**¹ – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary Hygiene Radiobiology (ORCID 0000-0002-6564-7791); **Nazarova M. D.** – Postgraduate student of the Department of Veterinary Hygiene and Radiobiology; **Savrasov D. A.**² – candidate of Veterinary Sciences, Head of the Department of Therapy and Pharmacology.

¹ St. Petersburg State University of Veterinary Medicine

² Voronezh State Agrarian University named after Emperor Peter I

* makrinova.73@mail.ru

ABSTRACT

The parameters of acute toxicity of a chelate complex containing microelements: iron, manganese, copper, selenium, iodine was studied on outbred male rats. Toxic doses were determined by constructing a direct regression graph. Thus, groups of animals were formed that were administered an aqueous solution of the chelate complex in doses, ml/kg: 6.94; 8.89; 11.11 and 11.67. The response to the solution was assessed using generally accepted clinical and hematological methods. At the same time, the dynamics of temperature, live weight, mortality and peripheral blood parameters were taken into account. During the experiment, toxicity indicators were determined. The toxic effect in experimental animals manifested itself in the form of inhibition of activity, shortness of breath, decreased reactions to external stimuli, decreased body temperature, ruffled coat, and weight loss. In the blood, a signifi-

cant increase in the number of leukocytes and erythrocytes was noted in rats receiving subsidies of the chelate microelement complex in doses of 8.89 ml/kg and 11.11 ml/kg. It was concluded that the introduction of a chelate complex of microelements led to stimulation of erythropoiesis and leukopoiesis, and according to the results of a study of toxicity indicators, the presented formulation corresponds to the 3rd hazard class. The parameters of acute toxicity of the chelate complex of microelements were determined, taking into account the survival of animals, LD50 was established - 907 ± 0.63 mg/kg; LD16 - 765 mg/kg; LD84 - 1076 mg/kg. It was concluded that the toxicity indicators of the chelate complex of microelements according to GOST 12.1.007-76 correspond to the 3rd hazard class - "moderately hazardous substances". Considering the potential hematopoietic and antioxidant effect of trace elements in the chelate complex and the relatively low toxicity with other selenium-containing organic and inorganic additives and preparations, the use of this complex opens up opportunities and prospects for testing as a radioprotective agent.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1.Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Москва: Издательство "Медицина", 2005. – 832 с. – ISBN 5-225-04219-8. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=QCIIIOB>

2.Дельцов, А. А. Исследование влияния микроэлементного препарата на основе железа гидроксид полимальтозного комплекса на показатели пищеварения лабораторных крыс / А. А. Дельцов, Н. А. Балакирев, В. И. Максимов // Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии, биотехнологии и экспертизы сырья и продуктов животного происхождения: Сборник трудов научно-практической конференции, Москва, 08 ноября 2022 года / Под общей редакцией С.В. Полябина, Л.А. Гнездиловой. – Москва: Сельскохозяйственные техноло-

гии, 2022. – С. 258-259. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=ufshzv>

3.Ротштейн, С. Микроэлементы в рационах кур-несушек: 5 фактов, почему вам следует использовать хелатные микроэлементы / С. Ротштейн // Эффективное животноводство. – 2021. – № 2(168). – С. 64-67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikroelementy-v-ratsionah-kur-nesushek-5-faktov-pochemu-vam-sleduet-ispolzovat-helatnye-mikroelementy/viewer>

4.Андреева, Н. Л. Исследование метаболической стабильности в контексте разработки новых лекарственных средств / Н. Л. Андреева, А. М. Лунегов, В. С. Понамарев // Иппология и ветеринария. – 2022. – № 4(46). – С. 33-38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49960077>

5.Asplund K., Bonita R., Kuulasmaa K. et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology// Stroke. - 1995. -Vol. 26, №3. - P. 355-360. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7886706/>

6.Острая токсичность минерального комплекса на основе нанопорошков железа, меди и цинка при однократном внутрибрюшинном введении / Е. Ю. Андреева, Т. Н. Родионова, Д. В. Горбунов, М. П. Мариничева // Токсикологический вестник. – 2018. – № 6(153). – С. 22-24. – DOI 10.36946/0869-7922-2018-6-22-24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39217524>

7.Понамарев, В. С. Возможности прогностической токсикологии в оценке потенциальной гепатотоксичности лекарственных веществ / В. С. Понамарев, А. М. Лунегов // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2022. – № 1. – С. 64-67. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.1.64.

Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=wgotzg>

8.Исследования острой токсичности препарата л-карнитин на лабораторных животных / Л. И. Сабирзянова, А. М. Лунегов, Г. В. Коновалова, В. В. Токарь // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 1. – С. 74-78. – DOI 10.52419/

issn2072-2419.2022.1.74. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48452079>

9. Ben-Hamouda N., Charriere M., Viorol P., Berger M. M. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition*, 2017, 34:71-75. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063516/>

10. Физиологическое влияние железогидроксид полимальтозного комплекса на развитие половой функции у белых крыс / А. А. Дельцов, В. И. Максимов, Н. А. Балакирев [и др.] // *Ветеринария*. – 2019. – № 2. – С. 45-50. – DOI 10.30896/0042-4846.2019.22.2.45-50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36922250>

11. Evaluation of toxicological parameters of DAPS-25k after a single intragastric administration to mice and Guinea pigs / R. O. Vasiliev, E. I. Troshin, S. A. Brevnova [et al.] // *International Transaction Journal of Engineering, Management and Applied Sciences and Technologies*. – 2020. – Vol. 11, No. 10. – P. 1110. – DOI 10.14456/ITJEMAST.2020.199. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44311901>

12. Мухамедова Б.И., Усманова З.У., Туракулов Ж.У. Анализ лекарственных препаратов кобальт-30 и ФЕРАСКА, и изучение их фармакологических свойств // *Universum: химия и биология : электрон. научн. журн.* 2020. 12(78). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/10987> (дата обращения: 17.04.2024). Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lekarstvennyh-preparatov-kobalt-30-i-feraska-i-izuchenie-ih-farmakologicheskikh-svoystv>

13. Попова, О. С. Проблема валидации токсикологических моделей в фармации / О. С. Попова // *Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии*. – 2023. – № 1. – С. 79-82. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2023.1.79. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50773797>

14. Галочкин, В.А. Органические и минеральные формы селена, их метаболизм,

биологическая доступность и роль в организме / В.А. Галочкин, В.П. Галочкина // *Сельскохозяйственная биология*. – № 4. – 2011. – С. 3 – 15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16968767>

15. Барабой, В.А. Биологические функции, метаболизм и механизмы действия селена / В. А. Барабой // *Успехи современной биологии*. – 2004. – №2. – Т. 124. – С. 157 – 168. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17706528>

REFERENCES

1. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. – 2nd edition revised and expanded. – Moscow: Publishing house “Medicine”, 2005. – 832 p. – ISBN 5-225-04219-8. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=QCIIIOB> (In Russ.)

2. Deltsov, A. A. Study of the influence of a microelement preparation based on iron hydroxide polymaltose complex on the digestive parameters of laboratory rats / A. A. Deltsov, N. A. Balakirev, V. I. Maksimov // *Current problems of veterinary medicine, zootechnics, biotechnology and examination of raw materials and products of animal origin: Collection of proceedings of the scientific and practical conference, Moscow, November 08, 2022 / Under the general editorship of S.V. Pozyabina, L.A. Gnezdilova*. – Moscow: Agricultural Technologies, 2022. – P. 258-259. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=ufshzv> (In Russ.)

3. Rothstein, S. Microelements in the diets of laying hens: 5 facts why you should use chelated microelements / S. Rothstein // *Effective animal husbandry*. – 2021. – No. 2(168). – pp. 64-67. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mikroelementy-v-ratsionah-kurnesushek-5-faktov-pochemu-vam-sleduet-ispolzovat-helatnye-mikroelementy/viewer> (In Russ.)

4. Andreeva, N. L. Study of metabolic stability in the context of the development of new drugs / N. L. Andreeva, A. M. Lunegov, V. S. Ponamarev // *Hippology and veterinary science*. – 2022. – No. 4(46). – pp. 33-38. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49960077> (In Russ.)

5. Asplund K., Bonita R., Kuulasmaa K. et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology // *Stroke*. – 1995. – Vol. 26, no. 3. – P. 355-360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7886706/>
6. Acute toxicity of a mineral complex based on nanopowders of iron, copper and zinc with a single intraperitoneal injection / E. Yu. Andreeva, T. N. Rodionova, D. V. Gorbunov, M. P. Marinicheva // *Toxicological Bulletin*. – 2018. – No. 6(153). – pp. 22-24. – DOI 10.36946/0869-7922-2018-6-22-24. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39217524> (In Russ.)
7. Ponamarev, V. S. Possibilities of predictive toxicology in assessing the potential hepatotoxicity of medicinal substances / V. S. Ponamarev, A. M. Lunegov // *Legal regulation in veterinary medicine*. – 2022. – No. 1. – P. 64-67. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.1.64. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=wgotzg> (In Russ.)
8. Studies of the acute toxicity of the drug l-carnitine on laboratory animals / L. I. Sabirzyanova, A. M. Lunegov, G. V. Konovalova, V. V. Tokar // *International Veterinary Bulletin*. – 2022. – No. 1. – P. 74-78. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.1.74. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=48452079> (In Russ.)
9. Ben-Hamouda N., Charriere M., Viorol P., Berger M. M. Massive copper and selenium losses cause life-threatening deficiencies during prolonged continuous renal replacement. *Nutrition*, 2017, 34:71-75 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28063516/>
10. Physiological influence of the iron hydroxide polymaltose complex on the development of sexual function in white rats / A. A. Deltsov, V. I. Maksimov, N. A. Balakirev [et al.] // *Veterinary Medicine*. – 2019. – No. 2. – P. 45-50. – DOI 10.30896/0042-4846.2019.22.2.45-50. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36922250> (In Russ.)
11. Evaluation of toxicological parameters of DAPS-25k after a single intragastric administration to mice and Guinea pigs / R. O. Vasiliev, E. I. Troshin, S. A. Brevnova [et al.] // *International Transaction Journal of Engineering, Management and Applied Sciences and Technologies*. – 2020. – Vol. 11, No. 10. – P. 1110. – DOI 10.14456/ITJEMAST.2020.199 URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44311901>
12. Mukhamedova B.I., Usmanova Z.U., Turakulov Zh.U. Analysis of medicinal preparations cobalt-30 and FERASKA, and study of their pharmacological properties // *Universum: chemistry and biology: electron. scientific magazine* 2020. 12(78). URL: <https://7universum.com/ru/nature/archive/item/10987> (access date: 04/17/2024). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-lekarstvennyh-preparatov-kobalt-30-i-feraska-i-izuchenie-ih-farmakologicheskikh-svoystv> (In Russ.)
13. Popova, O. S. The problem of validating toxicological models in pharmacy / O. S. Popova // *Legal regulation in veterinary medicine*. – 2023. – No. 1. – P. 79-82. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2023.1.79. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50773797> (In Russ.)
14. Galochkin, V.A. Organic and mineral forms of selenium, their metabolism, bioavailability and role in the body / V.A. Galochkin, V.P. Galochkina // *Agricultural biology*. – No. 4. – 2011. – P. 3 – 15. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16968767> (In Russ.)
15. Baraboy, V.A. Biological functions, metabolism and mechanisms of action of selenium / V. A. Baraboy // *Advances in modern biology*. – 2004. – No. 2. – T. 124. – P. 157 – 168. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17706528> (In Russ.)