

УДК 615.017

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ ХЛОРИДОВ ЭРБИЯ И ЕВРОПИЯ ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ БЕЛЫМ КРЫСАМ

*Е. К. ВЛАСЕНКО¹⁾, Г. В. ЮВС²⁾, Т. Н. РЫБИНА²⁾, О. М. КЛИМОВИЧ¹⁾,
Е. Л. БЕРДИНА¹⁾, В. А. СТЕЛЬМАХ³⁾, А. Г. СЫСА³⁾, В. Н. ГАПАНОВИЧ¹⁾*

Образец цитирования:

Власенко ЕК, Ювс ГВ, Рыбина ТН, Климович ОМ, Бердина ЕЛ, Стельмах ВА, Сыса АГ, Гапанович ВН. Токсикологическая оценка биологически активной добавки на основе хлоридов эрбия и европия при внутрижелудочном введении белым крысам. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2020;3:68–73.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-3-68-73>

For citation:

Vlasenko EK, Yuvs GV, Rybina TN, Klivovich OM, Berdina EL, Stelmakh VA, Sysa AG, Gapanovich VN. Toxicological assessment of a dietary supplement based on erbium and europium chlorides by intragastric administration to white rats. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2020;3:68–73. Russian.
<https://doi.org/10.46646/2521-683X/2020-3-68-73>

Авторы:

Евгений Константинович Власенко – кандидат биологических наук; заведующий лабораторией прикладной токсикологии.

Георгий Владимирович Ювс – руководитель лаборатории спектральных исследований.

Татьяна Николаевна Рыбина – кандидат геолого-минералогических наук; генеральный директор.

Ольга Михайловна Климович – кандидат биологических наук; заведующий отделом экспериментальной медицины и фармации.

Елена Леонидовна Бердина – заместитель заведующего отделом экспериментальной медицины и фармации.

Виктор Александрович Стельмах – кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры радиобиологии и экологической медицины.

Алексей Григорьевич Сыса – кандидат химических наук, доцент; декан факультета экологической медицины.

Владимир Николаевич Гапанович – доктор медицинских наук, профессор; директор.

Authors:

Evgenii K. Vlasenko, PhD (biology); head of the laboratory of applied toxicology.

evgenii_vlasenko@mail.ru

George V. Yuvs, head of the spectral research laboratory.

Tatyana N. Rybina, PhD (geology and mineralogy); general director.

Olga M. Klimovich, PhD (biology); head of the department of experimental medicine and pharmacy.

Elena L. Berdina, deputy head of the department of experimental medicine and pharmacy.

Victor A. Stelmakh, PhD (medicine), docent; associate professor at the department of environmental medicine and radiobiology.
stelmakh2@gmail.com

Aliaksei G. Sysa, PhD (chemistry), docen; dean faculty of environmental medicine.

aliaksei.sysa@iseu.by

Vladimir N. Gapanovich, doctor of science (medicine), full professor; director.

- ¹⁾Научно-практический центр ЛОТИОС,
ул. З. Бядули, 10, 220034, г. Минск, Беларусь
- ^{1), 2)}Лаборатория спектральных исследований СПЕКТРУМ,
ул. Николоямская, 29/2, 109004, г. Москва, Россия
- ³⁾Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова,
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23/1, 220070, г. Минск, Беларусь

Изучена острая токсичность новой биологически активной добавки на основе хлоридов эрбия и европия при внутрижелудочном введении самцам и самкам белых крыс. Полученное в результате исследования значение среднесмертельной дозы LD₅₀ составило для самцов – 6864,90 мг/кг, для самок – 5372,01 мг/кг (VI класс токсичности, относительно безвредно). У крыс обоего пола в дозах 3000, 4500 и 6000 мг/кг клинические признаки интоксикации характеризовались замедленной и пассивной двигательной активностью, при дозе 1500 мг/кг симптомов интоксикации не наблюдалось. В изученных дозах не отмечено достоверных изменений массы тела животных и ее прироста. Макроскопическое исследование основных органов жизнеобеспечения крыс при дозах 1500, 3000, 4500 и 6000 мг/кг не выявило существенных отклонений структуры. Анализ их весовых коэффициентов показал достоверное увеличение относительной массы печени у самцов – в 1,3–1,5 раза, у самок – в 1,2–1,4 раза по сравнению с соответствующими контрольными значениями.

Ключевые слова: эрбий; европий; токсичность; БАД; лабораторные животные.

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF A DIETARY SUPPLEMENT BASED ON ERBIUM AND EUROPIUM CHLORIDES BY INTRAGASTRIC ADMINISTRATION TO WHITE RATS

*E. K. VLASENKO^a, G. V. YUVS^b, T. N. RYBINA^b, O. M. KLIVOVICH^a,
E. L. BERDINA^a, V. A. STELMAKH^c, A. G. SYSA^c, V. N. GAPANOVICH^a*

^aScientific and practical center LOTIOS,
10 Z. Biaduli Street, Minsk 220034, Belarus

^bSpektral Research Laboratory SPEKTRUM,
29/2 Nikolajamskaja Street, Moscow 109004, Russia

^cInternational Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,
23/1 Dauhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus

Corresponding author: A. G. Sysa (aliaksei.sysa@iseu.by)

Acute toxicity of a new dietary supplement based on erbium and europium chlorides by intragastric administration to white rats was studied. The results obtained were as follows: LD₅₀ values were 6864.90 mg/kg in male rats and 5372.01 mg/kg in female rats (VI class of toxicity, relatively harmless). In rats of both sexes at doses of 3000, 4500 and 6000 mg/kg, clinical signs of intoxication were characterized by slow and passive motor activity; at a dose of 1500 mg/kg, symptoms of intoxication were not observed. There were no significant changes in the body weight of animals and its growth under the studied doses. Macroscopic examination of the main organs of life support of rats at doses of 1500, 3000, 4500 and 6000 mg/kg did not reveal significant deviations in the structure, analysis of their weight coefficients showed a significant increase in the relative weight of the liver: 1.3–1.5 times in male rats, 1.2–1.4 times in female rats, compared to the corresponding control values.

Keywords: erbium; europium; toxicity; dietary supplements; laboratory animals.

Введение

Различные факторы, воздействующие на организм человека и животных, оказывают всестороннее влияние на процессы жизнедеятельности, в том числе и на обмен ультрамикрорезультатов. В настоящее время все чаще стали уделять внимание именно взаимосвязи заболеваний различной этиологии с содержанием химических элементов в организме человека, в частности в крови [1].

Недостаток элементов в организме – пусковой механизм к развитию заболеваний. Фармакологические и биологические свойства редкоземельных элементов интенсивно изучаются, однако до настоящего времени многие аспекты его влияния на биологические объекты еще не выяснены. Редкоземельные элементы необходимы для нормального функционирования организма, способны влиять на различные

биологические процессы. Являясь хорошими комплексообразователями, они связываются многими органическими лигандами (углеводами, аминокислотами, оксикислотами, нуклеотидами, фосфатидами, витаминами). В работе [2] рассмотрено влияние редкоземельных элементов на человека и млекопитающих, определено их влияние на здоровье в зависимости от способа попадания в организм. Обсуждено также воздействие редкоземельных элементов на ключевые системы органов. Особое внимание уделено токсическому влиянию больших концентраций редкоземельных элементов на живые клетки и регуляцию клеточных процессов, а также положительным эффектам, проявляющимся при использовании малых доз соединений редкоземельных элементов.

Имеющиеся литературные данные указывают на различия содержания редкоземельных элементов в биосубстратах практически здоровых лиц и больных сиригомиелией, что свидетельствует об их участии в метаболических процессах и позволяет ставить вопрос о патогенетической роли в развитии нейродегенеративных заболеваний.

В настоящее время в мире приобретают популярность биологически активные добавки к пище (БАДы), содержащие редкоземельные элементы группы лантана (церий, празеодим, неодим, прометий, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий, эрбий, тулий, иттербий, лютеций). По данным информационных ресурсов (<https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal> и ilymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm) национальной медицинской библиотеки, на фармацевтическом рынке США присутствуют несколько десятков препаратов, которые рекомендованы для корректировки баланса pH и минералов, улучшения пищеварения и снижения веса, поддержания иммунитета, стимуляции обмена веществ, уменьшения тошноты, улучшения детоксикации и др.

Российскими учеными создана новая биологически активная добавка к пище, содержащая хлориды эрбия и европия (суммарно 90 %), глицин и янтарную кислоту, которая предлагается к использованию для поддержания функции сердечно-сосудистой системы и повышения качества жизни людей, получающих химио- и/или лучевую терапию.

В соответствии с законодательством [3], для новой пищевой продукции требуется подтверждение ее безопасности и безвредности для человека, что достигается путем изучения, в том числе по показателям токсичности в экспериментах на лабораторных животных. Важным этапом таких исследований является острый эксперимент на теплокровных животных при целевом пероральном пути поступления в организм с определением среднесмертельных доз.

Таким образом, целью исследования является изучение в эксперименте острой токсичности нового состава БАД с хлоридами редкоземельных элементов при внутрижелудочном введении белым крысам.

Материалы и методы исследования

Объект исследований – БАД с лабораторным кодом ЮВС, представляющий собой белый порошок с розовым оттенком, однородной структуры без посторонних включений.

Исследование осуществлялось в соответствии с руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [4].

Острая токсичность изучена в эксперименте на 50 аутбредных белых крысах обоего пола массой тела 160–180 г, рандомизированно распределенных в группы по 5 особей, которым внутрижелудочно вводили 20 %-ный водный раствор БАД ЮВС с помощью иглы-зонда в дозах 1500, 3000, 4500 и 6000 мг/кг. Контрольной группе животных вводили растворитель – дистиллированную воду. Объем суспензии не превышал физиологической вместимости желудка для данного вида животных – растворитель, дозы 4500 и 6000 мг/кг, вводили двукратно, равными долями с интервалом 1,5 ч.

В течение периода наблюдения (14 суток) проводили регистрацию клинических признаков интоксикации и количество летальных исходов, определяли также массу тела крыс – исходную на 7 и 14 сутки после введения.

По окончании эксперимента выживших животных подвергали эвтаназии ингаляцией CO₂ для макроскопического изучения состояния и определения относительной массы основных органов жизнеобеспечения.

Количественные параметры острой токсичности рассчитывали методом пробит-анализа, исходя из степени развития смертельных эффектов с применением программы «StatPlus». Описательная статистика результатов исследования представлена в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего значения ($M \pm m$). Статистический анализ проводили с помощью лицензионной программы «GraphPad Prism 5.00». Различия признавались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ с использованием критерия Ньюмена–Кейсла. Обращение с животными соответствовало международным требованиям [5].

Результаты исследования и их обсуждение

В остром эксперименте при внутрижелудочном введении БАД ЮВС самцам и самкам белых крыс в дозах 3000, 4500 и 6000 мг/кг клинические признаки интоксикации характеризовались преимущественно замедленной и пассивной двигательной активностью. Развивались они спустя нескольких минут после введения и, постепенно ослабевая, сохранялись в течение 4 суток наблюдений. При дозе 1500 мг/кг в опытной и контрольной группах симптомов интоксикации и гибели животных не наблюдалось.

На фоне развития интоксикации уровни воздействия 4500 и 6000 мг/кг приводили к гибели части животных на 1–4-е сутки наблюдения, что позволило определить основные количественные параметры БАД ЮВС при внутрижелудочном введении в остром эксперименте (табл. 1).

Таблица 1

Показатели токсикометрии при внутрижелудочном введении БАД ЮВС белым крысам в остром эксперименте

Table 1

Toxicometry indicators by intragastric administration of dietary supplements UVS to white rats in an acute experiment

Пол	Доза, мг/кг	Эффект, погубило/выжило	LD ₁₆ , мг/кг	LD ₅₀ , мг/кг	LD ₈₄ , мг/кг
Самцы	1500	0/5	3984,62	6864,90 (706,60÷13023,19)	9745,17
	3000	0/5			
	4500	1/4			
	6000	2/3			
Самки	1500	0/5	3268,45	5372,01 (874,41÷9869,61)	7475,57
	3000	0/5			
	4500	2/3			
	6000	3/2			

Рассчитанное значение LD₅₀ при внутрижелудочном введении крысам-самцам составило 6864,90 мг/кг, крысам-самкам – 5372,01 мг/кг, что позволяет отнести БАД ЮВС к VI классу токсичности (относительно безвредно) в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия и развития (OECD), изложенной в ТКП 125-2008 [6].

В результате проведенной работы установлено, что внутрижелудочное введение БАД ЮВС крысам обоего пола в изученных дозах не вызывает у животных достоверных изменений массы тела и ее прироста относительно значений контрольной группы. На протяжении всего периода наблюдений у крыс всех экспериментальных групп отмечался положительный прирост массы тела в сравнении с исходными значениями.

Макроскопическое исследование внутренних органов – тимуса, сердца, трахеи и крупных бронхов, легких, слизистой пищевода, желудка, тонкого кишечника, печени, селезенки, почек, надпочечников, семенников, яичников, матки, головного мозга – не выявило существенных отклонений их структуры. При вскрытии грудной и брюшной полостей выпот отсутствовал, исследуемые органы находились в обычном положении без изменения консистенции и окраски. Парietальный и висцеральные листки плевры и брюшины были тонкими, блестящими, гладкими.

Анализ весовых коэффициентов внутренних органов при внутрижелудочном введении БАД ЮВС белым крысам во всех исследуемых дозах показал достоверное увеличение относительной массы печени: у самцов – в 1,3–1,5 раза, у самок – в 1,21,4 раза по сравнению с соответствующими контрольными значениями (табл. 2).

Таким образом, в остром эксперименте на крысах показано, что основным органом-мишенью при внутрижелудочном воздействии БАД ЮВС является печень. Учитывая, что состав изучаемого объекта исследования содержит суммарно 90 % хлоридов эрбия и европия, отмеченное влияние на печень, без гендерных различий, с большой долей вероятности может быть обусловлено именно токсическим действием со стороны солей редкоземельных элементов.

При этом со стороны весовых коэффициентов тимуса, сердца, легких, желудка, селезенки, почек, надпочечников, головного мозга подопытных животных значимых различий не установлено (табл. 3).

Таблица 2

**Относительная масса внутренних органов крыс-самцов
при внутрижелудочном введении БАД ЮВС в остром эксперименте, M±m**

Table 2

Relative weight of internal organs of male rats by intragastric administration of dietary supplements UVS in acute experiment

Исследуемый орган	Уровни доз, мг/кг				
	контроль	1500	3000	4500	6000
Тимус	0,13±0,02	0,18±0,01	0,17±0,01	0,19±0,04	0,13±0,02
Сердце	0,32±0,01	0,34±0,00	0,33±0,02	0,32±0,00	0,34±0,02
Легкие	0,57±0,05	0,61±0,03	0,53±0,02	0,58±0,06	0,44±0,10
Печень	3,21±0,13	4,44±0,08*	4,17±0,17*	4,67±0,11*	4,29±0,11*
Селезенка	0,53±0,06	0,82±0,16	0,52±0,05	0,62±0,06	0,40±0,05
Почки	0,69±0,03	0,69±0,02	0,64±0,01	0,74±0,03	0,69±0,07
Надпочечники	0,02±0,00	0,01±0,00	0,02±0,00	0,02±0,00	0,02±0,00
Головной мозг	0,49±0,01	0,48±0,01	0,53±0,01	0,58±0,04	0,59±0,06
Желудок	0,61±0,02	0,61±0,02	0,63±0,03	0,62±0,02	0,61±0,05

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 3

**Относительная масса внутренних органов крыс-самок
при внутрижелудочном введении БАД ЮВС в остром эксперименте, M±m**

Table 3

**Relative weight of internal organs of female rats
by intragastric administration of dietary supplements UVS in acute experiment**

Исследуемый орган	Уровни доз, мг/кг				
	контроль	1500	3000	4500	6000
Тимус	0,16±0,01	0,17±0,02	0,16±0,01	0,16±0,01	0,15±0,02
Сердце	0,34±0,01	0,34±0,01	0,34±0,01	0,36±0,01	0,33±0,01
Легкие	0,60±0,03	0,58±0,02	0,62±0,03	0,63±0,10	0,58±0,01
Печень	3,42±0,22	4,05±0,16*	4,13±0,17*	4,28±0,11*	4,60±0,12*
Селезенка	0,30±0,01	0,33±0,09	0,27±0,02	0,33±0,04	0,25±0,04
Почки	0,70±0,04	0,65±0,01	0,71±0,02	0,73±0,02	0,56±0,14
Надпочечники	0,03±0,00	0,03±0,00	0,03±0,00	0,03±0,00	0,03±0,00
Желудок	0,54±0,02	0,56±0,03	0,63±0,04	0,58±0,01	0,58±0,01
Головной мозг	0,76±0,03	0,76±0,02	0,79±0,02	0,75±0,02	0,75±0,02

Примечание. * – $p < 0,05$.

Заключение

Результаты проведенного исследования по изучению на белых крысах острой внутрижелудочной токсичности новой БАД ЮВС, содержащей хлориды редкоземельных элементов (эрбия и европия, глицин и янтарную кислоту), позволили сформировать следующие выводы:

– рассчитанное значение среднесмертельной дозы LD_{50} при внутрижелудочном введении БАД ЮВС крысам-самцам составило 6864,90 мг/кг, крысам-самкам – 5372,01 мг/кг (VI класс токсичности, относительно безвредно);

– у крыс обоего пола в дозах 3000, 4500 и 6000 мг/кг клинические признаки интоксикации характеризовались замедленной и пассивной двигательной активностью, при дозе 1500 мг/кг симптомов интоксикации не наблюдалось;

– внутрижелудочное введение БАД ЮВС в изученных дозах не вызывало достоверных изменений массы тела и ее прироста как у самцов, так и у самок крыс относительно контрольных значений; на протяжении периода наблюдений у всех животных отмечался также положительный прирост массы тела в сравнении с исходными значениями;

– макроскопическое исследование внутренних органов крыс при дозах 1500, 3000, 4500 и 6000 мг/кг не выявило существенных отклонений структуры, анализ их весовых коэффициентов показал достоверное увеличение относительной массы печени у самцов в 1,3–1,5 раза, у самок – в 1,2–1,4 раза по сравнению с соответствующими контрольными величинами.

Библиографические ссылки

1. Nieder R, Benbi DK, Reichl FX. Microelements and Their Role in Human Health. In: *Soil Components and Human Health*. Dordrecht: Springer; 2018. p. 317–374.
2. Panichev AM. Rare Earth Elements: Review of Medical and Biological Properties and Their Abundance in the Rock Materials and Mineralized Spring Waters in the Context of Animal and Human Geophagia Reasons Evaluation. *Achievements in the Life Sciences*. 2015;9(2):95–103. DOI:10.1016/j.als.2015.12.001.
3. О безопасности пищевой продукции: ТР ТС 021/2011 : утверждено решением комиссии Таможенного союза 09.12.2011 № 880: вступило в силу 01.07.2013. Москва: [б. н.];2013. с. 242.
4. Миронов АН. *Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств*. Москва: Гриф и К; 2012. 447 с.
5. *Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях*. Страсбург: [б. н.]; 1986.
6. *Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125-2008(02040)*. Введен 01.05.2008. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2008. 40 с.

References

1. Nieder R, Benbi DK, Reichl FX. Microelements and Their Role in Human Health. In: *Soil Components and Human Health*. Dordrecht: Springer; 2018. p. 317–374.
2. Panichev AM. Rare Earth Elements: Review of Medical and Biological Properties and Their Abundance in the Rock Materials and Mineralized Spring Waters in the Context of Animal and Human Geophagia Reasons Evaluation. *Achievements in the Life Sciences*. 2015; 9(2):95–103. DOI:10.1016/j.als.2015.12.001.
3. About food safety: TR CU 021/2011: approved by the decision of the Commission of the Customs Union 2011 December 09 No. 880: Introduction 2013 July 01. Moscow: [publisher unknown]; 2013. p. 242. Russian.
4. Mironov AN. [*Rukovodstvo po doklinicheskomu izucheniu lekarstvennykh sredstv*] Guide to the preclinical study of medicines. Moscow: Grif and K; 2012. 447 p. Russian.
5. [*Evropeiskaja konvintsija o zashchite pzvonochnykh zhivotnykh? Ispolzuemykh dla eksperimentov ili v inykh nauchnykh tselakh*] European Convention for the protection of vertebrates used for experiments or other scientific purposes. Strasbourg: [publisher unknown]; 1986. Russian.
6. *Good laboratory practice: TCP 125-2008(02040)*. Introduction 2008 May 01. Minsk: Center of expertise and testing in healthcare; 2008. 40 p. Russian.

Статья поступила в редколлегию 04.06.2020.
Received by editorial board 04.06.2020.