

КОРМОПРОИЗВОДСТВО: КОРМЛЕНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ / FODDER PRODUCTION: LIVESTOCK FEEDING

<https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.1.114-124>



УДК 636.085.3

Изучение острой и хронической токсичности кормовой добавки на основе вермикультуры

© 2023. К. О. Малышева¹✉, Т. А. Кашина², А. А. Шутова²,
С. Ю. Солodников¹, В. В. Литвинов³, О. О. Мехоношина⁴

¹ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», г. Пермь, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Российская Федерация

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

В работе представлены результаты изучения токсичности кормовой добавки, включающей в себя лезвею сафлоровидную (*Rhaponticum carthamoides*) и белок, полученный из вермикультуры. Острая токсичность кормовой добавки была изучена на 31 белой крысе линии SD. Установлено, что острая пероральная токсичность кормовой добавки свыше 2500 мг/кг, что позволяет отнести ее к 3 классу опасности и классифицировать как «умеренно опасную» согласно ГОСТ 12.1.007-76. Хроническую токсичность кормовой добавки изучали на 22 белых крысах линии SD, которую вводили перорально в дозах 120 и 1200 мг/кг в течение 30 дней. Отдаленные эффекты оценивали спустя 14 дней после последнего введения кормовой добавки. Для оценки токсических эффектов было определено влияние добавки на общее состояние животных, потребление пищи и воды. Исследовали кровь и мочу. Общий анализ крови проводили стандартными методами с определением следующих показателей: гематокрит, уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов. Исследование биохимических показателей крови проводили с использованием стандартных наборов для биохимического анализа. Определялись следующие показатели: АЛТ, общий билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины. Исследование мочи включало определение следующих показателей: плотность, лейкоциты, нитриты, рН, эритроциты, белок, глюкоза, аскорбиновая кислота, кетоны, уробилиноген, билирубин. Статистически достоверной разницы в показателях крови и мочи между животными контрольной и опытных групп установлено не было. Проводилось патогистологическое исследование желудка, печени, почек и сердца, которое показало отсутствие токсического действия кормовой добавки. Местнораздражающее действие изучалось в патоморфологических исследованиях. Установлено, что кормовая добавка не обладает раздражающим действием в месте введения. Таким образом, кормовую добавку можно использовать в кормлении сельскохозяйственных животных и птиц в рекомендуемой дозе.

Ключевые слова: *Rhaponticum carthamoides*, параметры безопасности, местнораздражающее действие, общий анализ крови, биохимия крови, общий анализ мочи, патогистологическое исследование

Благодарности: работа выполнена при поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» в рамках соглашения от 24.12.2020. Проект направлен на реализацию программы деятельности НОЦ мирового уровня «Рациональное недропользование».

Авторы благодарят рецензентов за их вклад в экспертную оценку этой работы.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Малышева К. О., Кашина Т. А., Шутова А. А., Солodников С. Ю., Литвинов В. В., Мехоношина О. О. Изучение острой и хронической токсичности кормовой добавки на основе вермикультуры. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2023;24(1):114-124. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.1.114-124>

Поступила: 25.11.2022

Принята к публикации: 07.02.2023

Опубликована онлайн: 27.02.2023

Study of acute and chronic toxicity of feed additive based on vermiculture

© 2023. Ksenia O. Malysheva¹✉, Tatyana A. Kashina², Anastasia A. Shutova², Sergey Yu. Solodnikov¹, Valery V. Litvinov³, Olga O. Mekhonoshina⁴

¹Perm National Research Polytechnic University, Perm, Russian Federation

²"Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russian Federation

³Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Perm, Russian Federation

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

The paper presents the results of study of the toxicity of a feed additive, which includes *Leuzea safflower* (*Rhaponticum carthamoides*) and protein obtained from vermiculture. The acute toxicity of the feed additive was studied in 31 SD white rats. It has been established that the acute oral toxicity of the feed additive is above 2500 mg/kg, which makes it possible to classify the feed additive as hazard class 3 and classify it as "moderately hazardous" according to GOST 12.1.007-76. The chronic toxicity of the feed additive was studied in 22 SD white rats. The feed additive was administered orally at a dose of 120 and 1200 mg/kg for 30 days. Long-term effects were assessed 14 days after the last introduction of the feed additive. To assess the toxic effects, the effect of the additive on the general condition of the animals, food and water intake was evaluated, blood and urine were analyzed. Complete blood count was carried out by standard methods with the determination of the following parameters: hematocrit, hemoglobin level, the number of erythrocytes, platelets, leukocytes, eosinophils, segmented neutrophils, lymphocytes and monocytes. The study of biochemical parameters of blood was carried out using standard kits for biochemical analysis. The following indicators were determined: ALT, total bilirubin, glucose, creatinine and urea. The urinalysis included the determination of the following indicators: density, leukocytes, nitrites, pH, erythrocytes, protein, glucose, ascorbic acid, ketones, urobilinogen, bilirubin. There was no statistically significant difference in blood and urine parameters between the animals of the control and experimental groups. A pathohistological examination of the stomach, liver, kidneys and heart was carried out, which showed the absence of a toxic effect of the feed additive. Local irritant action was studied in pathomorphological studies. It has been established that the feed additive does not have an irritating effect at the injection site. Thus, the feed additive can be used in feeding farm animals and birds at the recommended dose.

Key words: *Rhaponticum carthamoides*, safety parameters, local irritant effect, complete blood count, blood biochemistry, general urinalysis, histopathological examination

Acknowledgments: The research was supported by the Federal State Budgetary Institution "Fund for Assistance to the Development of Small Forms of Enterprises in the Scientific and Technical Sphere" under the agreement dated December 24, 2020. The project is directed to realizing the program of the Perm Scientific and Educational Center "Rational Subsoil Use", 2022.

The authors thank the reviewers for their contribution to the expert evaluation of the work.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citations: Malysheva K. O., Kashina T. A., Shutova A. A., Solodnikov S. Yu., Litvinov V. V., Mekhonoshina O. O. Study of acute and chronic toxicity of feed additive based on vermiculture. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2023;24(1):114-124. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2023.24.1.114-124>

Received: 27.09.2022 Accepted for publication: 07.02.2023 Published online: 27.02.2023

В бройлерном птицеводстве в последние годы произошли серьезные изменения, связанные с повышением эффективности селекционной работы, которые привели к существенному росту продуктивного потенциала птицы. Но сохранность бройлеров на откорме не улучшилась, несмотря на сокращение продолжительности откорма, увеличение санитарного разрыва между партиями и улучшение ветеринарного обслуживания, что должно предполагать использование ряда медицинских препаратов. А современный рынок требует поступлений экологически чистой продукции, так как элементы функционального питания прочно входят в повседневную жизнь человека. Поэтому поиск нетрадиционных биологически активных

кормовых добавок – безопасных стимуляторов роста птицы, актуален и своевременен [1].

Актуальной является разработка новых комплексных кормовых добавок для повышения продуктивности, а также производства качественной и безопасной продукции. Токсикологические исследования и анализ эффективности применения с целью внедрения в животноводческую и птицеводческую практику, направленную на улучшение обменных процессов, сохранности, качества продукции, является перспективным и актуальным направлением.

Была разработана кормовая добавка, состоящая из левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Pjin) и вермикультуры в соотношении 1:5 соответственно. Кор-

мовая добавка отвечает требованиям регламента Евросоюза¹.

Левзея используется для стимуляции защитных сил организма цыплят бройлеров, так как она обладает: анаболическим, адаптогенным, антиоксидантным, иммуномодуляторным, противоопухолевым, антимикробным, кардиопротективным и противопаразитарным свойствами [2, 3, 4, 5]. Основным действующим веществом растения является экидистерон² [6].

Белок, полученный из вермикультуры, по содержанию незаменимых аминокислот соответствует кормам для животных, птицы или рыбы, которые рекомендованы комиссиями ФАО и ВОЗ, особенно с точки зрения содержания лизина и комбинаций метионин + цистеин и фенилаланин + тирозин, которые являются важными компонентами животных кормов [7, 8, 9]. Белки, содержащиеся в дождевых червях, проявляют ряд биологических эффектов: цитолитический, протеолитический, гемолитический, гемагглютинирующий, противоопухолевый, митогенный, антибактериальный, антиоксидантный, иммуногенный, липополисахаридсвязывающий и др. [10, 11]. Кроме того, ткани дождевого червя содержат минеральные вещества и длинноцепочечные жирные кислоты, которые необходимы ряду животных, не способных синтезировать эти кислоты. Вермикультура также содержит комплекс витаминов, которые являются ценными компонентами кормов [12, 13].

Удачное сочетание свойств этих компонентов явилось предпосылкой для объединения их в кормовую добавку. Определение параметров безопасности даст возможность ветеринарным специалистам выбрать максимально эффективную дозу использования кормовой добавки.

Цель исследования – изучение острой и хронической токсичности новой кормовой добавки на основе вермикультуры и левзеи сафлоровидной, подтверждение того, что она безопасна и может быть использована без ограничений в рекомендуемой дозе.

Научная новизна заключается в проведении токсикологических исследований новой кормовой добавки, содержащей дождевых червей – малоизученный перспективный источник животного белка и левзею сафлоровидную – экидистеронсодержащее растение-адаптоген.

Материал и методы. Объектом исследования служила кормовая добавка, представляющая собой смесь порошка вермикультуры (калифорнийский красный червь *Eisenia andrei*) и порошка из листьев левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides*).

Исследование острой и хронической токсичности проводили на белых крысах обоего пола линии SD. Животные находились на стандартном рационе питания с использованием полнорационного гранулированного сухого корма для грызунов фирмы «Золотой початок», вода в свободном доступе. При содержании животных соблюдался 12-часовой режим день/ночь, температура воздуха в помещении 20-22 °С, влажность 60-65 %. Опыты проводили в соответствии с утвержденным протоколом с соблюдением правил гуманного обращения с животными³.

Острую токсичность кормовой добавки определяли со следующих доз 300, 600, 900, 1500 и 2000 мг/кг. Каждую дозу вводили трем животным. Дозу 2500 мг/кг вводили 8 животным (4 самца и 4 самки). Контрольная группа состояла из 8 животных. Всего в эксперименте острой токсичности была задействована 31 крыса.

Добавку вводили однократно в 1%-ной крахмальной слизи перорально через зонд. Количество кормовой добавки в пересчете на действующее вещество рассчитывалось отдельно для каждого животного с учетом его массы. Контрольным животным вводилось эквивалентное количество крахмальной взвеси. Наблюдение за животными осуществляли в последующие 14 суток. В первые 6 часов состояние животных контролировали с интервалом 60 мин. При этом внимание было направлено на изменение общего состояния животных, потребление корма и воды, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, наличие судорог, нарушение координации движений, тонус скелетных мышц, реакцию на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частоту дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние кожного покрова, окраску слизистых оболочек, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания, окраску мочи и сроки гибели животных.

¹Регламент Комиссии (ЕС) от 22 сентября 2003 года № 1831/2003 «О добавках, применяемых в питании животных». URL: <https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/laws/registration/1831-2003.pdf>

²Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. М., 2018. Т. 4. С. 6360-6368.

³Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. [Миронов А. Н. и др.]. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

В эксперименте по изучению хронической токсичности было задействовано 22 крысы, разделенные на 3 группы. Первая группа – контрольная, вторая получала добавку в дозе 120 мг/кг, что соответствует дозе, которая будет использоваться при кормлении птицы, третья – 1200 мг/кг превышала терапевтическую дозу в десять раз и составляла 1/2 от максимально возможной для введения дозы.

Исследование осуществлялось в течение 30 дней. Проводилась оценка влияния добавки на общее состояние животных, потребление пищи и воды, поведение. Через 2 недели после начала эксперимента проводилось взвешивание. Были проведены анализы крови и мочи. Взятие крови у животных осуществляли после 12-часового голодания из хвостовой вены в объеме 1,5 мл. Сбор мочи производился с использованием метаболических клеток TSE, Германия.

Исследование биохимических показателей крови проводилось с использованием стандартных наборов для биохимического анализа. Определялись следующие показатели: АлАТ, общий билирубин, глюкоза, креатинин, мочевины.

Общий анализ крови проводили стандартными методами с определением следующих показателей: гематокрит, уровень гемоглобина, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов.

Исследование мочи включало определение следующих показателей: плотность, лейкоциты, нитриты, pH, эритроциты, белок, глюкоза, аскорбиновая кислота, кетоны, уробилиноген, билирубин. Анализ мочи проводили на анализаторе LabUreader Plus (77 Elektronika, Венгрия).

Для определения местнораздражающего действия проводили патоморфологическое исследование места введения кормовой добавки (желудок) после применения ее в течение 30 суток и спустя 14 суток после отмены.

Эвтаназию животных проводили в CO₂-камере, после которой проводили макроскопическое и патогистологическое исследование внутренних органов животных. Визуальному осмотру подвергались: сердце, легкие, почки, печень, желудок, кишечник, матка и яичники/семенники, макроскопическому исследованию – лимфатические узлы, аорта, сердце, гортань, трахея, легкие (два), пищевод, желудок, тонкий и толстый кишечника, печень, поджелудочная железа, селезенка, почки (две), мочевого пузыря.

Для гистологического исследования изымались следующие органы: желудок, печень, почки и сердце. Материал для исследования подготавливался по стандартной процедуре (фиксация в 10%-ном забуференном формалине, обезвоживание в спиртах и последующая заливка в парафин).

Использовалось следующее оборудование: система гистологической проводки (гистологический процессор Leica); аппараты заливки парафином (заливочная станция ESD 2800); микротом (ротационный микротом Thermo Scientific HM 325); машина для окрашивания препаратов (автоматический стейнер Leica 4020); аппарат для заключения образцов после окрашивания (Thermo Scientific CTM6); микроскоп Axioimager A1 («ZEISS», Германия). Вес тела животных определяли с помощью весов Scout Pro, США.

Полученные результаты были обработаны методами однофакторного дисперсионного анализа с использованием программы GraphPad Prism 6 методом «Multiple t tests». Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Для всех количественных данных вычисляли среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m).

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения острой токсичности кормовой добавки общее состояние животных опытной и контрольной групп оценивалось положительно, наблюдалось: обычное потребление корма и воды, нормальная координация движений, консистенция фекальных масс, частота мочеиспускания. Токсических эффектов и летальных случаев не обнаружено. Дальнейшее увеличение дозы было ограничено допустимым для внутрижелудочного введения крысам объемом и не представлялось целесообразным.

Животные во всех группах прибавляли в массу в течение всего периода наблюдения (табл. 1). Достоверных различий в динамике прироста массы тела в группах животных, получавших кормовую добавку, и контрольной – не выявлено.

После окончания эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии для проведения вскрытия. По данным вскрытия и макроскопического исследования внутренних органов, различий между животными контрольной и опытной группы, получавшей кормовую добавку, не установлено.

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ: КОРМОПРОИЗВОДСТВО.
КОРМЛЕНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ /
ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES: FODDER PRODUCTION. LIVESTOCK FEEDING**

Таблица 1 – Динамика массы тела белых крыс опытной и контрольной групп /
Table 1 – Dynamics of body weight of white rats of the experimental and control group

| Группа / Group | №, пол / №, gender | Масса, г / Weight, g | | |
|---|-----------------------|----------------------|----------------|------------------|
| | | день 1 / day 1 | день 7 / day 7 | день 14 / day 14 |
| Контрольная / Control | 1 ♀ | 270 | 272 | 272 |
| | 2 ♀ | 285 | 286 | 288 |
| | 3 ♀ | 244 | 249 | 251 |
| | 4 ♀ | 292 | 290 | 300 |
| | 1 ♂ | 320 | 325 | 328 |
| | 2 ♂ | 330 | 333 | 339 |
| | 3 ♂ | 370 | 370 | 375 |
| | 4 ♂ | 367 | 370 | 371 |
| Опытная, 2500 мг/кг / Experimental, 2500 mg/kg | 1 ♀ | 245 | 252 | 256 |
| | 2 ♀ | 223 | 236 | 247 |
| | 3 ♀ | 240 | 236 | 250 |
| | 4 ♀ | 212 | 223 | 226 |
| | 1 ♂ | 292 | 325 | 340 |
| | 2 ♂ | 305 | 342 | 354 |
| | 3 ♂ | 275 | 301 | 322 |
| | 4 ♂ | 330 | 377 | 388 |

В результате изучения острой токсичности кормовой добавки выявлено, что при внутри-желудочном введении дозы 2500 мг/кг летальных эффектов достичь не удалось. Общее состояние и поведение животных носили нормальный характер. Данные некропсии продемонстрировали, что кормовая добавка не вызывает у животных патологических изменений внутренних органов, введение кормовой добавки не сопровождается раздражающим действием в месте введения. Следовательно, уровень дозы кормовой добавки, вызывающей летальный эффект, находится свыше 2500 мг/кг ($LD_{50} > 2500$ мг/кг). Результаты исследования острой токсичности позволяют отнести кормовую добавку к 3 классу опасности⁴ и классифицировать как «умеренно опасную».

В опыте по изучению хронической токсичности было изучено влияние кормовой добавки при длительном введении на общее состояние животных и массу тела крыс. Изменения общего состояния, потребления воды и пищи у групп животных, получавших кормовую добавку, в сравнении с контролем не

отмечалось. Изменения массы крыс контрольной группы не отличались от изменений массы животных ни в одной из групп, получавших кормовую добавку (табл. 2).

Было изучено влияние кормовой добавки на гематологические и биохимические показатели крови. Изучение основных биохимических показателей сыворотки крови не выявило негативных изменений при действии кормовой добавки в хроническом эксперименте на функцию печени и почек в сравнении с контролем (табл. 3, 4). Имеющиеся незначительные отличия показателей опытных групп в сравнении с контролем не достигли статистически значимых величин.

При проведении гематологических исследований установлено, что нет статистически достоверных различий в количестве эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, эозинофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов и таких показателей, как гематокрит и гемоглобин у животных опытных и контрольной групп (табл. 5, 6).

⁴ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Система стандартов безопасности труда. М.: Стандартинформ, 2007. 6 с.

URL: https://proffidom.ru/uploads/files/2019-07/1564239922_gost-12_1_007-76.pdf

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ: КОРМОПРОИЗВОДСТВО.
КОРМЛЕНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ /
ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES: FODDER PRODUCTION. LIVESTOCK FEEDING**

Таблица 2 – Динамика массы тела белых крыс контрольной и опытных групп при курсовом введении кормовой добавки в различных дозах /

Table 2 – Dynamics of body weight of white rats of control and experimental groups with the course of administration of the feed additive in various doses

| Группа / Group | №, пол / №, gender | Масса, г / Weight, g | | |
|---|-----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| | | день 1 / day 1 | день 14 / day 14 | день 30 / day 30 |
| Контрольная / Control | 1 ♂ | 458 | 440 | 450 |
| | 2 ♂ | 406 | 410 | 408 |
| | 1 ♀ | 238 | 240 | 240 |
| | 2 ♀ | 216 | 217 | 217 |
| | 3 ♀ | 243 | 244 | 247 |
| | 4 ♀ | 236 | 236 | 236 |
| Опытная, 120 мг/кг / Experimental, 120 mg/kg | 1 ♂ | 462 | 462 | 460 |
| | 2 ♂ | 431 | 432 | 432 |
| | 1 ♀ | 342 | 342 | 343 |
| | 2 ♀ | 292 | 292 | 2913 |
| | 3 ♀ | 340 | 343 | 343 |
| | 4 ♀ | 326 | 327 | 330 |
| Опытная, 1200 мг/кг / Experimental, 1200 mg/kg | 5 ♀ | 298 | 298 | 300 |
| | 6 ♀ | 312 | 314 | 315 |
| | 1 ♂ | 437 | 439 | 441 |
| | 2 ♂ | 406 | 406 | 409 |
| | 1 ♀ | 287 | 288 | 288 |
| | 2 ♀ | 254 | 256 | 260 |
| | 3 ♀ | 261 | 262 | 263 |
| | 4 ♀ | 287 | 290 | 293 |
| | 5 ♀ | 278 | 279 | 281 |
| | 6 ♀ | 284 | 285 | 288 |

Таблица 3 – Биохимические показатели крови белых крыс в начале эксперимента по изучению хронической токсичности кормовой добавки (M±m, n = 6) /

Table 3 – Biochemical parameters of blood of white rats at the beginning of the experiment aimed at the study of chronic toxicity of the feed additive (M±m, n = 6)

| Группа / Group | АлАТ, ед/л / ALT, u/l | Билирубин общий, мкмоль/л / Bilirubin total, μmol/l | Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l | Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l | Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l |
|---|-----------------------------|---|--|--|--|
| Контрольная / Control | 73,5±15,7 | 1,85±0,17 | 6,61±0,46 | 34,2±4,2 | 6,6±0,3 |
| Опытная, 120 мг/кг / Experimental, 120 mg/kg | 65,5±19,7 | 2,42±0,55 | 6,86±0,26 | 37,7±3,3 | 6,3±0,6 |
| Опытная, 1200 мг/кг / Experimental, 1200 mg/kg | 62,5±12,8 | 2,27±0,40 | 6,80±0,41 | 36,7±4,1 | 6,1±0,9 |

Таблица 4 – Биохимические показатели крови белых крыс после окончания эксперимента по изучению хронической токсичности кормовой добавки (M±m, n = 6) /

Table 4 – Biochemical parameters of blood of white rats after the end of the experiment aimed at the study of chronic toxicity of the feed additive (M±m, n = 6)

| Группа / Group | АлАТ, ед/л / ALT, u/l | Билирубин общий, мкмоль/л / Bilirubin total, μmol/l | Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l | Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l | Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l |
|---|-----------------------------|---|--|--|--|
| Контрольная / Control | 55,8±10,2 | 1,7±0,35 | 6,75±0,32 | 34,2±8,32 | 7,7±1,5 |
| Опытная, 120 мг/кг / Experimental, 120 mg/kg | 48,2±8,2 | 2,23±0,40 | 6,74±0,27 | 46,2±13,9 | 6,1±1,6 |
| Опытная, 1200 мг/кг / Experimental, 1200 mg/kg | 60,7±20,2 | 1,72±0,03 | 7,09±0,53 | 38,5±3,5 | 7,4±0,9 |

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ: КОРМОПРОИЗВОДСТВО.
КОРМЛЕНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ /
ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES: FODDER PRODUCTION. LIVESTOCK FEEDING**

Таблица 5 – Общий анализ крови белых крыс в начале эксперимента по определению хронической токсичности кормовой добавки ($M \pm m$, $n = 6$) /

Table 5 – Complete blood count of white rats at the beginning of the experiment to determine the chronic toxicity of the feed additive ($M \pm m$, $n = 6$)

| Показатель / Parameter | Контрольная группа / Control group | Опытная группа / Experimental group | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | | 120 мг/кг / 120 mg/kg | 1200 мг/кг / 1200 mg/kg |
| Гематокрит, % / Hematocrit, % | 45,1±3,2 | 41,3±3,4 | 44,2±1,4 |
| Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l | 142±7 | 130±8 | 135±5 |
| Эритроциты, млн/мкл / Erythrocytes, mln/ μ l | 14,28±10,71 | 7,20±0,85 | 7,45±0,38 |
| Тромбоциты, тыс/мкл / Platelets, thousand/ μ l | 384±51 | 502±92 | 469±66 |
| Лейкоциты, тыс/мкл / Leukocytes, thousand/ μ l | 4,25±0,48 | 4,32±1,10 | 4,05±0,95 |
| Эозинофилы, % / Eosinophils, % | 0 | 0 | 0 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, % / Segmented neutrophils, % | 43±8 | 33±10 | 38±4 |
| Лимфоциты, % / Lymphocytes, % | 56±8 | 65±8 | 62±4 |
| Моноциты, % / Monocytes, % | 0,5±0,8 | 0,7±0,9 | 0,4±0,6 |
| Эозинофилы, абс., тыс/мкл / Eosinophils, abs., thousand/ μ l | 0 | 0 | 0 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, абс., тыс/мкл / Segmented neutrophils, abs., thousand/mcL | 1,82±0,34 | 1,36±0,46 | 1,55±0,46 |
| Лимфоциты, абс., тыс/мкл / Lymphocytes, abs., thousand/ μ l | 2,40±0,41 | 2,93±1,11 | 2,49±0,50 |
| Моноциты, абс., тыс/мкл / Monocytes, abs., thousand/ μ l | 0,02±0,04 | 0,03±0,04 | 0,01±0,02 |

Таблица 6 – Общий анализ крови белых крыс по окончании эксперимента по определению хронической токсичности кормовой добавки ($M \pm m$, $n = 6$) /

Table 6 – Complete blood count of white rats at the end of the experiment to determine the chronic toxicity of the feed additive ($M \pm m$, $n = 6$)

| Показатель / Parameter | Контрольная группа / Control group | Опытная группа / Experimental group | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | | 120 мг/кг / 120 mg/kg | 1200 мг/кг / 1200 mg/kg |
| Гематокрит, % / Hematocrit, % | 47,8±1,6 | 48,2±1,4 | 45,8±1,5 |
| Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l | 146±5 | 145±3 | 139±6 |
| Эритроциты, млн/мкл / Erythrocytes, mln/ μ l | 8,02±0,24 | 7,96±0,57 | 7,58±0,41 |
| Тромбоциты, тыс/мкл / Platelets, thousand/ μ l | 232±26 | 277±86 | 250±60 |
| Лейкоциты, тыс/мкл / Leukocytes, thousand/ μ l | 6,33±0,64 | 7,05±1,56 | 7,35±1,50 |
| Эозинофилы, % / Eosinophils, % | 2,4±1,3 | 1,5±0,8 | 1,2±1,0 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, % / Segmented neutrophils, % | 44,2±4,2 | 55,5±9,8 | 47,4±7,5 |
| Лимфоциты, % / Lymphocytes, % | 53,2±4,6 | 42,7±9,7 | 51,2±7,8 |
| Моноциты, % / Monocytes, % | 0,2±0,3 | 0,3±0,4 | 0,2±0,3 |
| Эозинофилы, абс., тыс/мкл / Eosinophils, abs., thousand/ μ l | 0,16±0,09 | 0,1±0,08 | 0,08±0,06 |
| Сегментоядерные нейтрофилы, абс., тыс/мкл / Segmented neutrophils, abs., thousand/mcL | 2,81±0,43 | 3,89±1,02 | 3,59±1,28 |
| Лимфоциты, абс., тыс/мкл / Lymphocytes, abs., thousand/ μ l | 3,35±0,21 | 3,02±1,06 | 3,67±0,61 |
| Моноциты, абс., тыс/мкл / Monocytes, abs., thousand/ μ l | 0 | 0,02±0,03 | 0 |

Влияния кормовой добавки на параметры функционального состояния почек не обнаружено. Данные по анализу мочи представлены в таблицах 7, 8. В ходе исследования не выявлено достоверных различий между группами

животных, получавших кормовую добавку в дозах 120 и 1200 мг/кг, и животными контрольной группы. Негативных изменений при действии кормовой добавки на функцию почек в сравнении с контролем нет.

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ: КОРМОПРОИЗВОДСТВО.
КОРМЛЕНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ /
ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES: FODDER PRODUCTION. LIVESTOCK FEEDING**

Таблица 7 – Анализ мочи белых крыс в начале эксперимента по определению хронической токсичности кормовой добавки ($M \pm m$, $n = 6$) /

Table 7 – Urinalysis of white rats at the beginning of the experiment to determine the chronic toxicity of the feed additive ($M \pm m$, $n = 6$)

| Показатель / Parameter | Контрольная группа / Control group | Опытная группа / Experimental group | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | | 120 мг/кг / 120 mg/kg | 1200 мг/кг / 1200 mg/kg |
| Билирубин, мг/дл / Bilirubin, mg/dl | 2,0±1,0 | 2,0±1,0 | 2,0±1,0 |
| Уробилиноген, мг/дл / Urobilinogen, mg/dl | Норма | | |
| Кетоны, мг/дл / Ketones, mg/dl | Нет | | |
| Аскорбиновая кислота, мг/дл / Ascorbic acid, mg/dl | 10±10,0 | Нет | |
| Глюкоза, мг/дл / Glucose, mg/dl | Норма | | |
| Белок, мг/дл / Protein, mg/dl | 30±0,0 | 30±0,0 | 30±0,0 |
| Кровь, эритроц./мкл / Blood, erythr./μl | Нет | | |
| pH | 5,30±0,30 | 5,30±0,52 | 6,3±0,0 |
| Нитриты / Nitrites | + | + | + |
| Лейкоциты, лейкоц./мкл / Leukocytes, leuk./μl | Нет | | |
| Плотность, г/см ³ / Density, g/cm ³ | 1,020±10 | 1,020±10 | 1,020±10 |

Таблица 8 – Анализ мочи белых крыс по окончании эксперимента по определению хронической токсичности кормовой добавки ($M \pm m$, $n = 6$) /

Table 8 – Urinalysis of white rats at the end of the experiment to determine the chronic toxicity of the feed additive ($M \pm m$, $n = 6$)

| Показатель / Parameter | Контрольная группа / Control group | Опытная группа / Experimental group | |
|---|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| | | 120 мг/кг / 120 mg/kg | 1200 мг/кг / 1200 mg/kg |
| Билирубин, мг/дл / Bilirubin, mg/dl | 3,0±0,0 | 3,0±0,0 | 3,0±0,0 |
| Уробилиноген, мг/дл / Urobilinogen, mg/dl | Норма | | |
| Кетоны, мг/дл / Ketones, mg/dl | Нет | | |
| Аскорбиновая кислота, мг/дл / Ascorbic acid, mg/dl | Нет | | |
| Глюкоза, мг/дл / Glucose, mg/dl | Норма | | |
| Белок, мг/дл / Protein, mg/dl | 30±0,00 | 30±0,00 | 30±0,00 |
| Кровь, эритроц./мкл / Blood, erythr./μl | Нет | | |
| pH | 5,5±0,51 | 5,5±0,52 | 6,0±0,00 |
| Нитриты / Nitrites | + | + | + |
| Лейкоциты, лейкоц./мкл / Leukocytes, leuk./μl | Нет | | |
| Плотность, г/см ³ / Density, g/cm ³ | 1,015±5 | 1,023±8 | 1,018±13 |

Спустя 14 суток после окончания эксперимента по изучению хронической токсичности кормовой добавки показатели крови и мочи животных опытных и контрольной групп не имели статистически значимых различий.

По результатам макроскопического исследования органов различий между группами не установлено. При наружном осмотре крысы правильного телосложения, удовлетворительного питания, выделений из естественных отверстий не обнаружено. Шерсть блестящая,

очагов облысения нет, зубы сохранены. Видимые слизистые оболочки бледной окраски, блестящие. Половые органы самцов развиты правильно, деформации или отека конечностей нет.

Грудная и брюшная полости выпота не содержали. Наблюдалось физиологическое положение внутренних органов грудной и брюшной полостей. Листки плевры и брюшина тонкие, блестящие, гладкие. Величина и форма сердца обычные. Мышца сердца на разрезе однородной вишнево-коричневатой окраски,

умеренно плотная. Легкие спадались при вскрытии грудной клетки. Величина и форма без видимых изменений. Поверхность легких имела однородную бледно-розовую окраску. Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен, слизистая оболочка блестящая, гладкая, бледного цвета. Слизистая пищевода блестящая, гладкая, бледного цвета. Желудок обычной величины и формы, заполнен пищевым содержимым. Слизистые оболочки желудка животных складчатые, розовые, блестящие и не различаются у контрольной и опытных групп. Местнораздражающего действия кормовой добавки не выявлено. Просвет 12-перстной кишки не был изменен относительно нормального состояния, слизистая кишки была блестящей, гладкой, бледно-розовой. Слизистая оболочка тонкого кишечника бледно-розового цвета, блестящая, гладкая. Слизистая оболочка толстой кишки сероватого цвета, блестящая, гладкая. Форма и величина печени без особенностей. Поверхность печени гладкая, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная. Поджелудочная железа плоской формы, бледно-розового цвета, дольчатая, умеренно плотной консистенции. Селезенка обычной формы, темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции. Поверхность органа гладкая, капсула тонкая. Величина

и форма почек не изменены. Поверхность почек коричневатого цвета, гладкая. Мочевой пузырь заполнен прозрачной мочой. Слизистая оболочка пузыря гладкая, блестящая, бледной окраски. Репродуктивные органы: яичники овальные, плотные, гроздевидные, серо-розового цвета, компактные; матка двураздельная, поверхность гладкая, цвет желтовато-розовый, полость без содержимого. Яички беловатого цвета, нормального размера.

При гистологическом исследовании внутренних органов крыс (сердце, печень, желудок, почки) при введении кормовой добавки в разных дозах, а также в группе контроля морфологических признаков токсического повреждения паренхиматозных органов и желудочно-кишечного тракта не обнаружено. Структура исследованных тканей при введении кормовой добавки и в контроле соответствует нормальной гистологической картине.

Результаты некропсии и гистологического исследования свидетельствуют о том, что введение кормовой добавки в дозах 120 и 1200 мг/кг в течение 30 дней крысам обоего пола не вызывает раздражения, воспаления или деструкции тканей в месте введения (желудок), не сопровождается развитием деструктивных изменений в паренхиматозных клетках и строении внутренних органов (рис.).

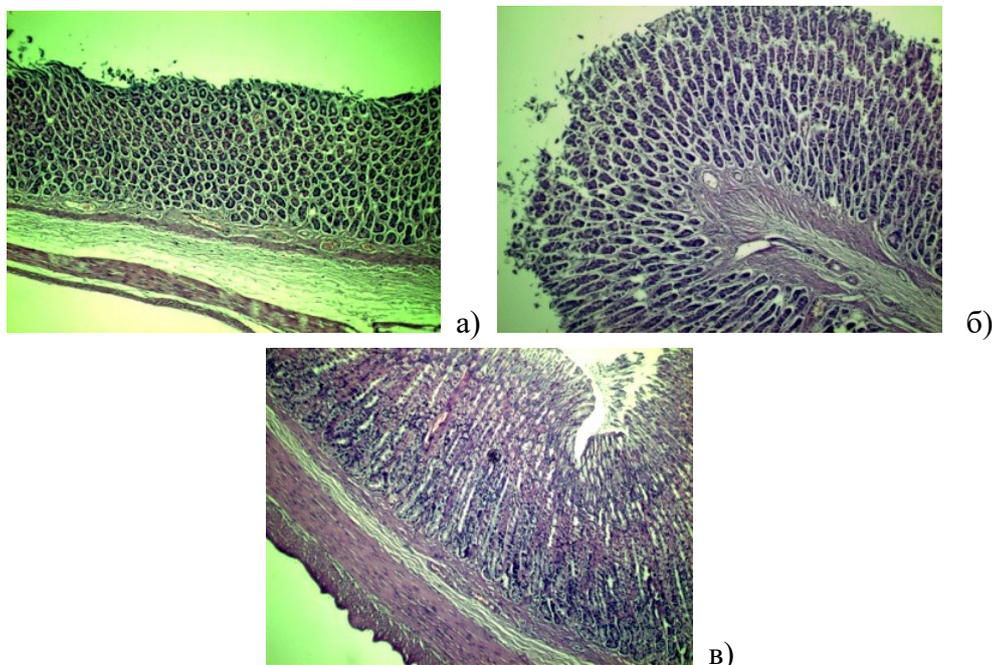


Рис. Репрезентативные фотографии гистологических срезов желудка белых крыс при введении кормовой добавки в дозах: а) контроль; б) 120 мг/кг, в) 1200 мг/кг /

Fig. Representative photographs of histological sections of the stomach of white rats when administering a feed additive in doses: a) control; b) 120 mg/kg; c) 1200 mg/kg

Данные явления не возникают также после 14 дней со дня отмены введения кормовой добавки, т. е. она не обладает местнораздражающим действием в области введения.

Заключение. Установлено, что при однократном внутрижелудочном введении кормовой добавки в дозе 2500 мг/кг летального эффекта достигнуто не было. Данные вскрытия продемонстрировали, что кормовая добавка не вызывает у белых крыс патологических изменений внутренних органов. Результаты исследования острой токсичности позволяют отнести

кормовую добавку к 3 классу опасности и классифицировать как «умеренно опасную». Кормовая добавка, вводимая в течение месяца, в дозах 120 и 1200 мг/кг не вызвала нарушений функционального состояния основных органов и систем организма белых крыс. Кормовая добавка, вводимая в желудок, не проявила местнораздражающее действие в месте введения (слизистая оболочка желудка). Таким образом, кормовую добавку можно использовать в кормлении сельскохозяйственных животных и птиц в рекомендуемой дозе.

Список литературы

1. Олива Т. В., Николаева И. В. Опыт применения нетрадиционных кормовых добавок. Успехи современного естествознания. 2007;(12-3):33-34. Режим доступа: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11956>
2. Dinan L., Dioh W., Veillet S., Lafont R. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases. Biomedicines. 2021;9(5):492. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050492>
3. Slama K. Vitamin D1 versus ecdysteroids: Growth effects on cell regeneration and malignant growth in insects are similar to those in humans. European Journal of Entomology. 2019;116:16-32. DOI: <https://doi.org/10.14411/eje.2019.003>
4. Тимофеев Н. П. Потенциал экдистероид синтезирующих растений для фитобиотиков (Обзор). International Agricultural Journal. 2021;64(6):46-112. DOI: <https://doi.org/10.24412/2588-0209-2021-10384> EDN: SLDZEI
5. Samoiloza Z., Smirnova G., Bezmaternykh K., Tyulenev A., Muzyka N., Voloshin V., Maysak G., Oktyabrsky O. Study of antioxidant activity of fodder grasses using microbial test systems. Journal of Applied Microbiology. 2021;132(4):3017-3027. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.15431>
6. Тимофеев Н. П. Фитохимическая характеристика и активность лекарственного сырья из листовой части фармакопейного растения лезвие сафлоровидной. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2022;23(4):480-495. DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.4.480-495> EDN: PAQQLC
7. Титов И. Н., Усоев В. М. Вермикультура как возобновляемый источник животного белка из органических отходов. Вестник Томского государственного университета. Биология. 2012;(2(18)):74-80. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17772676> EDN: OYXXKP
8. Parolini M., Ganzaroli A., Bacchetti J. Earthworm as an alternative protein source in poultry and fish farming: Current applications and future perspectives. Science of the Total Environment. 2020;734:139460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139460>
9. Куликова Е. Г., Здорovieva E. B., Перунова Е. В., Токарева Е. В. Влияние сухого гомогената дождевых червей на физиологобиохимический статус лабораторных животных. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2021;247(3):102-107. DOI: <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-247-3-102-107> EDN: PSMMSI
10. Sun Z., Jiang H. Nutritive Evaluation of Earthworms as Human Food. Future Foods. 2017. pp. 127-141. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.70271>
11. Hesami Y., Esmailzadeh L., Karimi-Torshizi M. A., Seidavi A., Vlčková R. Effect of diets containing earthworm powder and vermiculite on egg production, hatchability, blood parameters and immunity of Japanese breeder quails. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 2021;105(2):316-325. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpn.13453>
12. Bahadori Z., Esmailzadeh L., Karimi-Torshizi M. A., Seidavi A., Olivares J., Rojas S., Salem A. Z. M., Khusro A., Lopez S. The effect of earthworm (Eisenia foetida) meal with vermiculite on growth performance, hematology, immunity, intestinal microbiota, carcass characteristics, and meat quality of broiler chickens. Livestock Science. 2017;202:74-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2017.05.010>
13. Петров В. Ф., Сафонова Г. М., Хилько М. Г., Закиров М. Р. Энтеральный препарат, содержащий экстракт биомассы красного калифорнийского дождевого червя Eisenia foetida в виде таблеток «вермин»: пат. №2177784 Российская Федерация. №99111405/14: заяв. 01.06.1999; опубл. 10.01.2002. Бюл. № 1. 5 с. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2177784C2/ru>

References

1. Oliva T. V., Nikolaeva I. V. Experience in the use of non-traditional feed additives. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2007;(12-3):33-34. (In Russ.). URL: <https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=11956>
2. Dinan L., Dioh W., Veillet S., Lafont R. 20-Hydroxyecdysone, from Plant Extracts to Clinical Use: Therapeutic Potential for the Treatment of Neuromuscular, Cardio-Metabolic and Respiratory Diseases. *Biomedicines*. 2021;9(5):492. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050492>
3. Slama K. Vitamin D1 versus ecdysteroids: Growth effects on cell regeneration and malignant growth in insects are similar to those in humans. *European Journal of Entomology*. 2019;116:16-32. DOI: <https://doi.org/10.14411/eje.2019.003>
4. Timofeev N. P. Potentiality of ecdysteroid synthesizing plants for feed additives (review). *International Agricultural Journal*. 2021;64(6):46-112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/2588-0209-2021-10384>
5. Samoiloza Z., Smirnova G., Bezmaternykh K., Tyulenev A., Muzyka N., Voloshin V., Maysak G., Oktyabrsky O. Study of antioxidant activity of fodder grasses using microbial test systems. *Journal of Applied Microbiology*. 2021;132(4):3017-3027. DOI: <https://doi.org/10.1111/jam.15431>

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ: КОРМОПРОИЗВОДСТВО.
КОРМЛЕНИЕ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ ЖИВОТНЫХ /
ORIGINAL SCIENTIFIC ARTICLES: FODDER PRODUCTION. LIVESTOCK FEEDING**

6. Timofeev N. P. Phytochemical characteristic and activity of medicinal raw material from the leaves of pharmacopoeial plant *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka* = Agricultural Science Euro-North-East. 2022;23(4):480-495. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.4.480-495>

7. Titov I. N., Usoev V. M. Vermiculture as renewable source of animal protein from organic waste. *Vestnik Tomskogo gos-udarstvennogo universiteta. Biologiya* = Tomsk State University Journal of Biology. 2012;(2(18)):74-80. (In Russ.). URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17772676>

8. Parolini M., Ganzaroli A., Bacchetti J. Earthworm as an alternative protein source in poultry and fish farming: Current applications and future perspectives. *Science of the Total Environment*. 2020;734:139460. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139460>

9. Kulikova E. G., Zdoroveva E. V., Perunova E. V., Tokareva E. V. Effect of dry earthworm homogenate on the physiological and biochemical status of laboratory animals. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N. E. Baumana*. 2021;247(3):102-107. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31588/2413-4201-1883-247-3-102-107>

10. Sun Z., Jiang H. Nutritive Evaluation of Earthworms as Human Food. *Future Foods*. 2017. pp. 127-141. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.70271>

11. Hesami Y., Esmailzadeh L., Karimi-Torshizi M. A., Seidavi A., Vlčková R. Effect of diets containing earthworm powder and vermicompost on egg production, hatchability, blood parameters and immunity of Japanese breeder quails. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2021;105(2):316-325. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpn.13453>

12. Bahadori Z., Esmailzadeh L., Karimi-Torshizi M. A., Seidavi A., Olivares J., Rojas S., Salem A. Z. M., Khusro A., Lopez S. The effect of earthworm (*Eisenia foetida*) meal with vermicompost on growth performance, hematology, immunity, intestinal microbiota, carcass characteristics, and meat quality of broiler chickens. *Livestock Science*. 2017;202:74-81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2017.05.010>

13. Petrov V. F., Safonova G. M., Khilko M. G., Zakirov M. R. Enteral preparation containing biomass extract of the red California earthworm *Eisenia foetida* in the form of "vermin" tablets: Patent RF, no. 2177784, 2002. URL: <https://patents.google.com/patent/RU2177784C2/ru>

Сведения об авторах

✉ **Мальшева Ксения Олеговна**, младший научный сотрудник, лаборатория рационального природопользования и природоподобных технологий ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Комсомольский проспект, д. 29, г. Пермь, Российская Федерация, 614990, e-mail: kanc@pstu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-388X>, e-mail: malksen96@gmail.com

Кашина Татьяна Андреевна, бакалавр, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая, д. 2, г. Пермь, Российская Федерация, 614990, e-mail: perm@pfa.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6687-1720>

Шутова Анастасия Андреевна, бакалавр, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Полевая, д. 2, г. Пермь, Российская Федерация, 614990, e-mail: perm@pfa.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-7861>

Солодников Сергей Юрьевич, кандидат мед. наук, доцент, старший научный сотрудник научно-образовательного центра прикладных химических и биологических исследований «ХимБИ», ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Комсомольский проспект, д. 29, г. Пермь, Российская Федерация, 614990, e-mail: kanc@pstu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2670-7296>

Литвинов Валерий Викторович, кандидат мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Петропавловская, д. 26, г. Пермь, Российская Федерация, 614000, e-mail: rektor@psma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0300-4424>

Мехоношина Ольга Олеговна, студент, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, Российская Федерация, 119991, e-mail: rektorat@sechenov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7581-555X>

Information about the author

✉ **Ksenia O. Malysheva**, junior researcher, the Laboratory of Rational Use of Natural Resources and Nature-like Technologies, Perm National Research Polytechnic University, st. Komsomolsky prospect, 29, Perm, Russian Federation, 614990, e-mail: kanc@pstu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2776-388X>, e-mail: malksen96@gmail.com

Tatyana A. Kashina, bachelor, "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Poleyaya St., 2, Perm, Russian Federation, 614990, e-mail: perm@pfa.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6687-1720>

Anastasia A. Shutova, bachelor, "Perm State Pharmaceutical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Poleyaya St., 2, Perm, Russian Federation, 614990, e-mail: perm@pfa.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1719-7861>

Sergey Yu. Solodnikov, PhD of Medical Sciences, associate professor, senior researcher, the Scientific and Educational Center for Applied Chemical and Biological Research «KhimBI» of Perm National Research Polytechnic University, st. Komsomolsky prospect, 29, Perm, Russian Federation, 614990, e-mail: kanc@pstu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2670-7296>

Valery V. Litvinov, PhD of Medical Sciences, associate professor, Academician Ye.A. Wagner Perm State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, st. Petropavlovskaya, 26, Perm, Russian Federation, 614000, e-mail: rektor@psma.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0300-4424>

Olga O. Mekhonoshina, student, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, st. Trubetskaya, 8/2, Moscow, Russian Federation, 119991, e-mail: rektorat@sechenov.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7581-555X>

✉ – Для контактов / Corresponding author