

УДК 615.324:615.038:615.9

## ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПРОДУКЦИИ ПАНТОВОГО МАРАЛОВОДСТВА

Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Северск

Абдулкина Н.Г., Воробьев В.А.

*Цель исследования – изучить острую токсичность нового препарата на основе продуктов пантового оленеводства.*

*Объектом исследования явился «Водный экстракт ПАНТОВ МАРАЛА экспериментальный ОБРАЗЕЦ» производства ООО «КоролёвФарм», изготовленный по заказу Филиала ТНИИКуФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (партия: 071119(1), дата изготовления: 07.11.2019 г.). В процессе исследования на лабораторных мышах и крысах (по 50 особей обоего пола) объект исследования вводился однократно внутривентрикулярно через зонд в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг, 15000 мг/кг. Затем на протяжении 14 дней осуществлялось наблюдение за выживаемостью подопытных животных, их общим состоянием, особенностями поведения, интенсивностью и характером двигательной активности. До введения объекта исследования и затем 2 раза в неделю осуществлялось измерение веса животных.*

*Установлено, что после однократного введения в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг случаев гибели подопытных животных не зафиксировано. Клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций также не выявлено. При изучении динамики массы тела подопытных животных установлено, что в течение 14 дней периода наблюдений имела место отчетливая тенденция к увеличению массы тела мышей и крыс обоего пола.*

**Ключевые слова:** препараты на основе продуктов пантового оленеводства, острая токсичность.

*The purpose of the research is to study the acute toxicity of a new drug based on the products of velvet antler industry.*

*The object of the research was “Water extract of MARAL VELVET ANTLERS experimental SAMPLE” produced by ООО “KorolevFarm”, made by order of the branch of Tomsk Scientific Research Institute of Spa Medicine and Physiotherapy of FSBI of Siberian FSCC of FMBA of Russia (batch: 071119(1), manufacturing date: 07.11.2019). During the study on laboratory mice and rats (50 individuals of both sexes), the study object was administered once intragastrically through the probe at doses of 2000 mg/kg, 5000 mg/kg, 7500 mg/kg, 10000 mg/kg, 15000 mg/kg. Then, for 14 days, the survival of the experimental animals, their general condition, behavior peculiarities, intensity and nature of motor activity were observed. Before the introduction of the study object and then twice a week, the weight of animals was measured.*

*It was found that after a single administration at doses of 2000 mg/kg, 5000 mg/kg, 7500 mg/kg, 10000 mg/kg, and 15000 mg/kg there were no recorded cases of experimental animals deaths. Clinical implications of intoxication and changes in behavioral reactions were not identified as well. When studying body mass dynamics of experimental animals, it was found that during 14 days of observation period there was a distinct tendency to increase the body weight of mice and rats of both sexes.*

**Key words:** drugs based on the products of velvet antler industry, acute toxicity.

Сегодня медицинские препараты на основе продуктов пантового оленеводства сохраняют свою высокую актуальность в таких областях медицины, как фармакология, реабилитология, андрология и др. [1, 2, 3]. Ассортимент данных средств огромен, на рынке представлены десятки различных производителей, реализующих сотни наименований продукции на основе пантов марала. И эта продукция пользуется большим спросом у людей, которые преследуют цель с ее помощью продлить активное долголетие, восстановить здоровье и т.п.

В то же время, главной проблемой в сфере медицинского применения препаратов на основе продуктов пантового оленеводства остается отсутствие единого стандарта оценки их

качества и эффективности. Это не позволяет осуществлять эффективный контроль за производством и применением такой продукции, вследствие чего ее потребители вынуждены полагаться на добросовестность производителя, принимая на себя все риски подобной ситуации.

В связи с этим, разработка и внедрение в медицинскую практику стандарта оценки качества и эффективности препаратов на основе продуктов пантового оленеводства является весьма актуальной задачей современной медицинской науки. Решение данной задачи требует консолидации междисциплинарных исследований в таких областях, как фармакология, фармацевтическая технология, химия и т.д.

Данная работа посвящена определению «острой» токсичности нового препарата на основе продуктов пантового оленеводства, разработанного на базе ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (далее – Препарат), для оценки общей перспективы углубленного доклинического исследования данного Препарата и разработки на его основе стандарта оценки качества и эффективности медицинской продукции на основе пантового оленеводства.

Цель настоящего исследования – изучить острую токсичность нового препарата на основе продуктов пантового оленеводства.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 50 аутбредных крысах стока Вистар и 50 мышах обоего пола поровну возрастом 2-3 месяца. Животные были выращены в отделении генетики животных и человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). Исследования на животных проводили согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), утвержденным Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. №-708, и требованиям Федерального закона

«О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г.

**Дизайн исследования основывался на** требованиях Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с. (под редакцией Миронова А.Н.) [4]. **На всем протяжении эксперимента** животные находились в общих клетках по 5 особей одного вида и пола в условиях свободного доступа к питью и пище при естественном световом режиме. Все манипуляции с животными, а именно взвешивание, введение объектов исследования, эвтаназия, осуществлялись в интервале времени суток с 9 до 12 часов дня.

Животные распределялись по группам в соответствии с видом животных, их полом и вводимой дозой Препарата. Распределение по группам представлено в таблице 1.

В ходе эксперимента Препарат вводился в каждой экспериментальной группе однократно внутрижелудочно через зонд в дозе, указанной в таблице 1. Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 дней. В первые 24 часа наблюдение за животными осуществлялось непрерывно.

Таблица 1

*Распределение животных по группам и режимы дозирования Препарата при изучении его «острой» токсичности*

| Вид животных | Номер группы | Количество особей | Пол   | Доза        |
|--------------|--------------|-------------------|-------|-------------|
| Мыши         | 1            | 5                 | Самцы | 2000 мг/кг  |
| Мыши         | 2            | 5                 | Самки | 2000 мг/кг  |
| Мыши         | 3            | 5                 | Самцы | 5000 мг/кг  |
| Мыши         | 4            | 5                 | Самки | 5000 мг/кг  |
| Мыши         | 5            | 5                 | Самцы | 7500 мг/кг  |
| Мыши         | 6            | 5                 | Самки | 7500 мг/кг  |
| Мыши         | 7            | 5                 | Самцы | 10000 мг/кг |
| Мыши         | 8            | 5                 | Самки | 10000 мг/кг |
| Мыши         | 9            | 5                 | Самцы | 15000 мг/кг |
| Мыши         | 10           | 5                 | Самки | 15000 мг/кг |
| Крысы        | 11           | 5                 | Самцы | 2000 мг/кг  |
| Крысы        | 12           | 5                 | Самки | 2000 мг/кг  |
| Крысы        | 13           | 5                 | Самцы | 5000 мг/кг  |
| Крысы        | 14           | 5                 | Самки | 5000 мг/кг  |
| Крысы        | 15           | 5                 | Самцы | 7500 мг/кг  |
| Крысы        | 16           | 5                 | Самки | 7500 мг/кг  |
| Крысы        | 17           | 5                 | Самцы | 10000 мг/кг |
| Крысы        | 18           | 5                 | Самки | 10000 мг/кг |
| Крысы        | 19           | 5                 | Самцы | 15000 мг/кг |
| Крысы        | 20           | 5                 | Самки | 15000 мг/кг |

**Критерии оценки «острой» токсичности:**

- число погибших животных и сроки их гибели;
- общая клиническая картина интоксикации;
- изменение поведенческих реакций.

Объектом исследования явился «Водный экстракт ПАНТОВ МАРЛА экспериментальный ОБРАЗЕЦ» производства ООО «Королёв-Фарм», изготовленный по заказу Филиала ТНИ-ИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (партия: 071119(1), дата изготовления: 07.11.2019 г.). Объект исследования представлял собой жидкость коричневого цвета со специфическим вкусом и запахом. В жидкости имелся твердый осадок.

В соответствии с требованиями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с. (под редакцией Миროнова А.Н.), «полученные результаты должны адекватно обеспечить возможность вычисления LD<sub>50</sub>, что предполагает наличие среди изучаемых групп одной группы со 100% летальностью и одной, в которой гибель животных отсутствует. Если из-за низкой токсичности фармакологического вещества нельзя определить LD<sub>50</sub>, следует указать максимальную дозу, которая была введена животным, но не менее 2 г/кг».

Учитывая это, первоначально животным была введена доза 2000 мг/кг, после чего, основываясь на результатах первых 3-х суток наблюдения, когда в этих группах не было зафиксировано гибели животных и признаков клинической

картины интоксикации, в остальных группах использовались дозы в порядке последовательного увеличения 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг.

При наличии случаев гибели животных расчет летальных доз предполагалось осуществлять методом пробит-анализа с использованием общепринятых формул с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2013.

Результаты измерений массы тела животных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). При статистической обработке результатов использовался непараметрический критерий Вилкоксона (сравнение зависимых рядов данных внутри экспериментальных групп). Разница сравниваемых средних считалась достоверной, если показатель достоверности (p) был меньше 0,05. Все расчеты велись на персональном компьютере по общепринятым формулам. Для расчетов использовалась компьютерная программа Statistica 12.0 для Windows.

**Результаты и обсуждение**

Проведенные эксперименты показали, что ни в одной экспериментальной группе мышей случаев гибели животных за 14 дней периода наблюдений зафиксировано не было (таблица 2). Клинических проявлений токсичности во всех экспериментальных группах и изменений в поведенческих реакциях в течение всех 14 дней не наблюдалось.

Таблица 2

*Токсичность Препарата при однократном внутрижелудочном введении мышам*

| Вид животных | Пол   | Доза мг/кг | Число животных в группе/число погибших животных | LD <sub>10</sub> | LD <sub>16</sub> | LD <sub>50</sub> с доверительными интервалами | LD <sub>84</sub> |
|--------------|-------|------------|---|------------------|------------------|---|------------------|
| Мыши         | Самцы | 2000       | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самки | 2000       | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самцы | 5000       | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самки | 5000       | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самцы | 7500       | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самки | 7500       | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самцы | 10000      | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самки | 10000      | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самцы | 15000      | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |
| Мыши         | Самки | 15000      | 5/0   | 0                | 0                | 0   | 0                |

Измерение массы тела мышей, которым вводился Препарат, показало (таблица 3), что у самцов при дозе 2000 мг/кг наблюдалось последовательное статистически значимое увеличение массы тела относительно исходного уровня (+14% к исходу эксперимента). При введении Препарата в дозах 5000 мг/кг и 15000 мг/кг к кон-

цу эксперимента масса тела животных статистически значимо возрастала на 7% и 8% соответственно. В группах, где Препарат вводился в дозах 7500 мг/кг и 10000 мг/кг, существенных изменений в массе тела на протяжении 14 дней не наблюдалось.

Таблица 3

Изменения массы тела мышей при однократном внутривенном введении Препарата

| Доза, мг/кг | Масса тела животных (гр.) после введения Препарата на сутки: |                                 |                                 |                                 |                                 |
|-------------|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|             | 0  | 3                               | 7                               | 10                              | 14                              |
| Мыши-самцы  |  |                                 |                                 |                                 |                                 |
| 2000        | 28,0 (27,0;29,0)   | 29,0 (28,0;30,0)<br>$p_0=0,043$ | 30,0 (28,0;31,0)<br>$p_0=0,043$ | 31,0 (29,0;33,0)<br>$p_0=0,043$ | 32,0 (30,0;34,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 5000        | 30,0 (29,0;30,0)   | 30,0 (29,0;32,0)                | 31,0 (31,0;32,0)                | 32,0 (31,0;33,0)<br>$p_0=0,043$ | 32,0 (31,0;34,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 7500        | 29,0 (27,0;30,0)   | 30,0 (28,0;31,0)                | 32,0 (28,0;32,0)                | 31,0 (29,0;32,0)                | 31,0 (30,0;31,0)                |
| 10000       | 30,0 (27,0;30,0)   | 30,0 (28,0;31,0)                | 26,0 (24,0;33,0)                | 27,0 (25,0;33,0)                | 27,0 (26,0;33,0)                |
| 15000       | 24,0 (21,0;25,0)   | 25,0 (23,0;26,0)                | 26,0 (24,0;26,0)                | 26,0 (25,0;28,0)<br>$p_0=0,043$ | 26,0 (26,0;29,0)<br>$p_0=0,043$ |
| Мыши-самки  |  |                                 |                                 |                                 |                                 |
| 2000        | 24,0 (22,0;24,0)   | 25,0 (22,0;25,0)                | 25,0 (23,0;26,0)                | 26,0 (25,0;27,0)                | 26,0 (25,0;27,0)                |
| 5000        | 24,0 (22,0;25,0)   | 24,0 (23,0;26,0)                | 23,0 (21,0;24,0)                | 26,0 (24,0;26,0)                | 25,0 (24,0;26,0)                |
| 7500        | 21,0 (20,0;25,0)   | 22,0 (21,0;27,0)                | 24,0 (23,0;27,0)<br>$p_0=0,043$ | 27,0 (25,0;29,0)<br>$p_0=0,043$ | 27,0 (26,0;29,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 10000       | 21,0 (21,0;33,0)   | 24,0 (22,0;24,0)<br>$p_0=0,043$ | 25,0 (24,0;25,0)<br>$p_0=0,043$ | 26,0 (25,0;26,0)<br>$p_0=0,043$ | 26,0 (26,0;27,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 15000       | 24,0 (21,0;27,0)   | 23,0 (23,0;29,0)                | 25,0 (25,0;30,0)<br>$p_0=0,043$ | 26,0 (25,0;29,0)<br>$p_0=0,043$ | 26,0 (26,0;30,0)<br>$p_0=0,043$ |

У мышей-самок наблюдалась несколько иная картина. Как следует из таблицы 3, при введении Препарата в дозах 2000 мг/кг и 5000 мг/кг масса тела во время эксперимента существенно не менялась. В группе, где Препарат вводился в дозе 7500 мг/кг, масса тела к концу периода наблюдений статистически значимо превышала исходный уровень на 29%. В группе, где Препарат вводился в дозе 1000 мг/кг, масса тела к концу периода наблюдений статистически значимо превышала исходный уровень на 24%. В группе, где Препарат вводился в дозе

15000 мг/кг, масса тела к концу периода наблюдений статистически значимо превышала исходный уровень на 8%.

Проведенные эксперименты показали, что ни в одной экспериментальной группе крыс случаев гибели животных за 14 дней периода наблюдений зафиксировано не было (таблица 4). Клинических проявлений токсичности во всех экспериментальных группах и изменений в поведенческих реакциях в течение всех 14 дней не наблюдалось.

Таблица 4

Токсичность Препарата при однократном внутривенном введении крысам

| Вид животных | Пол   | Доза мг/кг | Число животных в группе/ число погибших животных | $LD_{10}$ | $LD_{16}$ | $LD_{50}$<br>с доверительными интервалами | $LD_{84}$ |
|--------------|-------|------------|--|-----------|-----------|---|-----------|
| Крысы        | Самцы | 2000       | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самки | 2000       | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самцы | 5000       | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самки | 5000       | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самцы | 7500       | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самки | 7500       | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самцы | 10000      | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самки | 10000      | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самцы | 15000      | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |
| Крысы        | Самки | 15000      | 5/0  | 0         | 0         | 0   | 0         |

Измерение массы тела крыс, которым вводился Препарат, показало (таблица 5), что как у самцов, так и у самок во всех использованных дозах Препарата наблюдалось последователь-

ное статистически значимое увеличение массы тела относительно исходного уровня (в дозе 15000 мг/кг изменения не носили статистически значимого характера).

Таблица 5

*Изменения массы тела крыс при однократном внутрижелудочном введении Препарата*

| Доза, мг/кг        | Масса тела животных (гр.) после введения Препарата на сутки: |                                       |                                       |                                       |                                       |
|--------------------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                    | 0  | 3                                     | 7                                     | 10                                    | 14                                    |
| <b>Крысы-самцы</b> |  |                                       |                                       |                                       |                                       |
| 2000               | 276,0<br>(256,0;286,0)                                       | 288,0<br>(266,0;295,0)<br>$p_0=0,043$ | 295,0<br>(268,0;300,0)<br>$p_0=0,043$ | 302,0<br>(271,0;302,0)<br>$p_0=0,043$ | 305,0<br>(279,0;318,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 5000               | 240,0<br>(225,0;251,0)                                       | 248,0<br>(232,0;260,0)<br>$p_0=0,043$ | 251,0<br>(238,0;263,0)<br>$p_0=0,043$ | 268,0<br>(241,0;271,0)<br>$p_0=0,043$ | 272,0<br>(246,0;273,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 7500               | 235,0<br>(229,0;254,0)                                       | 261,0<br>(246,0;275,0)<br>$p_0=0,043$ | 260,0<br>(249,0;277,0)<br>$p_0=0,043$ | 266,0<br>(249,0;279,0)<br>$p_0=0,043$ | 275,0<br>(253,0;281,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 10000              | 269,0<br>(236,0;273,0)                                       | 274,0<br>(240,0;280,0)<br>$p_0=0,043$ | 270,0<br>(264,0;278,0)                | 281,0<br>(274,0;283,0)<br>$p_0=0,043$ | 289,0<br>(286,0;293,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 15000              | 214,0<br>(206,0;254,0)                                       | 226,0<br>(219,0;227,0)                | 263,0<br>(253,0;270,0)                | 280,0<br>(265,0;280,0)                | 291,0<br>(276,0;295,0)                |
| <b>Крысы-самки</b> |  |                                       |                                       |                                       |                                       |
| 2000               | 228,0<br>(218,0;234,0)                                       | 231,0<br>(222,0;245,0)<br>$p_0=0,043$ | 237,0<br>(228,0;248,0)<br>$p_0=0,043$ | 243,0<br>(231,0;251,0)<br>$p_0=0,043$ | 249,0<br>(236,0;256,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 5000               | 215,0<br>(200,0;215,0)                                       | 219,0<br>(205,0;220,0)<br>$p_0=0,043$ | 226,0<br>(211,0;231,0)<br>$p_0=0,043$ | 231,0<br>(216,0;235,0)<br>$p_0=0,043$ | 235,0<br>(218,0;239,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 7500               | 212,0<br>(184,0;238,0)                                       | 226,0<br>(196,0;243,0)<br>$p_0=0,043$ | 231,0<br>(198,0;241,0)<br>$p_0=0,043$ | 249,0<br>(202,0;249,0)<br>$p_0=0,043$ | 251,0<br>(211,0;253,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 10000              | 213,0<br>(204,0;224,0)                                       | 220,0<br>(212,0;234,0)<br>$p_0=0,043$ | 221,0<br>(216,0;240,0)<br>$p_0=0,043$ | 228,0<br>(222,0;245,0)<br>$p_0=0,043$ | 239,0<br>(237,0;253,0)<br>$p_0=0,043$ |
| 15000              | 213,0<br>(195,0;236,0)                                       | 223,0<br>(196,0;247,0)<br>$p_0=0,043$ | 228,0<br>(199,0;241,0)<br>$p_0=0,043$ | 237,0<br>(215,0;250,0)<br>$p_0=0,043$ | 241,0<br>(220,0;263,0)<br>$p_0=0,043$ |

Таким образом, в результате проведенного исследования после однократного введения Препарата в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг случаев гибели подопытных животных не зафиксировано. Клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций также не выявлено. Это означает, что Препарат относится к IV классу опасности (малоопасные вещества) [5]. При изучении динамики массы тела подопытных животных установлено, что в течение 14 дней периода наблюдений имела место отчетливая тенденция к увеличению массы тела мышей и крыс обоего пола. Все это свидетельствует об отсутствии острой токсичности у исследо-

ванного Препарата, а значит, обосновывает перспективу его углубленного доклинического изучения на предмет специфических видов фармакологической активности.

#### **Заключение**

Установлено, что «Водный экстракт ПАНТОВ МАРЛА экспериментальный ОБРАЗЕЦ» производства ООО «КорольФарм», изготовленный по заказу Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (партия: 071119(1), дата изготовления: 07.11.2019 г.) относится к IV классу опасности (малоопасные вещества).

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России

на тему: «Разработка технологий получения биологически активных веществ на основе пантового сырья и научное обоснование их клинического применения» (шифр: «Марал», код 47.001.19.800)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### **Список литературы:**

1. Смирнова И.Н., Верещагина С.В., Штейнердт С.В., Зайцев А.А., Абдулкина Н.Г. Применение порошка пантов марала в коррекции лабораторных признаков эндогенной интоксикации и перетренированности у спортсменов зимних циклических видов спорта. *Лечебная физкультура и спортивная медицина*. 2019;1 (149): 32-40.

2. Смирнова И.Н., Суслов Н.И., Хлусов И.А., Зайцев К.В., Гостюхина А.А., Верещагина С.В., Абдулкина Н.Г. Экспериментальное обоснование применения пантов марала на фоне экстремальных психоэмоциональных нагрузок. *Биомедицина*. 2019; 15 (3): 33-40.

3. Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Зайцев К.В., Жукова О.Б., Зайцев А.А., Абдулкина Н.Г. Влияние курсового применения пантовых ванн

на адаптивные реакции организма крыс с хронической физической нагрузкой. *Современные вопросы биомедицины*. 2018; 2 (1): 7.

4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012: 944.

5. Лойт А.О. Общая токсикология. СПб. ЭЛБИ-СПб; 2006: 224.

#### **Контактные данные**

Автор, ответственный за переписку: Абдулкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3823) 548567.

E-mail: kb81@med.tomsk.ru

#### **Информация об авторах**

Воробьев Виктор Александрович, к.м.н., генеральный директор Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3823) 548567.

E-mail: kb81@med.tomsk.ru