

N. Zh. Zhanatalapov. – Uralsk: ZKATU im. Zhangir khana, 2015. — 110 s. Lan: elektronno-bibliotechnaia sistema. – URL: <https://e.lanbook.com/book/176753> (data obrashcheniia: 24.08.2022)

6. Tsyganova S.V. Dezinfektsiia, dezinseksiia, deratizatsiia na ptitsefabrikakh promyshlennogo tipa / S.V. Tsyganova. – Moskva: Novye pechatnye tekhnologii, 2012. – 273 s.

7. Mezhgosudarstvennyi standart GOST 12.1.007-76 "Sistema standartov bezopasnosti truda. Vrednye veshchestva. Klassifikatsiia i obshchie trebovaniia bezopasnosti".

8. Bessarabov B.F. Veterinarno-sanitarnye meropriiatiia po profilaktike boleznei ptits / B.F. Bessarabov. – Moskva: Rosselkhozizdat, 1983. – 190 s.

9. Birman B.Ia. Veterinarno-sanitarnye meropriiatiia po profilaktike infektsionnykh boleznei ptits / B.Ia. Birman, D.G. Glotovskii, I.V. Brilo, S.L. Boroznov. – Minsk, 2008. – 158 s.

10. Guslavskii I.I., Reutskaia D.I. Obshchaia epizootologiya s veterinarnoi sanitariie: uchebnoe posobie dlia laboratorno-prakticheskikh zaniatii / I.I. Guslavskii, D.I. Reutskaia. – Barnaul: Izd-vo AGAU, 2005. – S. 88.



УДК 619: 636.084

DOI: 10.53083/1996-4277-2023-228-10-77-82

И.И. Калюжный, С.О. Лощинин, Я.Б. Древо, С.В. Козлов, М.Ю. Кузнецов, А.Р. Грекалова, К.Ф. Кожевников
I.I. Kalyuzhnyi, S.O. Loshchinin, Ya.B. Drevko, S.V. Kozlov, M.Yu. Kuznetsov, A.R. Grekalova, K.F. Kozhevnikov

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ КОРМОВОЙ ДОБАВКИ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ СЕЛЕНА И АСПАРАГИНАТА КОБАЛЬТА ДЛЯ ЖВАЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

SAFETY EVALUATION OF A FEED SUPPLEMENT BASED ON SELENIUM AND COBALT ASPARTATE NANOPARTICLES FOR RUMINANTS

Ключевые слова: минеральная кормовая добавка, аспарагинат кобальта, наночастицы селена, крупный рогатый скот, острая токсичность, переносимость.

Приводятся экспериментальные данные по выявлению острой токсичности препарата, в состав которого входят наночастицы селена и аспарагината кобальта, на белых нелинейных мышах и молодняке крупного рогатого скота. В результате введения испытуемой кормовой добавки белым нелинейным мышам как самцам, так и самкам в дозах 1000, 2500, 4500 и 5500 мг/кг по лекарственной форме не привело к гибели животных. Добавку в дозах 1000 и 2500 мг/кг массы тела по лекарственной форме симптомов интоксикации не наблюдалось. Вместе с этим у белых нелинейных мышей после введения препарата в дозах 4000 и 5500 мг/кг отмечали угнетение, животные больше лежали, были гиподинамичны, а также нарушение состояния волосяного покрова. Данные симптомы купировались в течение 1-2 ч после введения. В последующем мыши не отличались от контрольных. Для кормовой добавки среднесмертельную дозу установить не удалось, так как максимально возможные дозы для внутрижелудочного введения не привели к гибели ни одного животного. Согласно общепринятой гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007-76, кормовая добавка относится к 4-му классу опасности (вещества малоопасные). Как показали результаты исследований, у телят 1-й и 2-й опытных групп через 30 дней от начала эксперимента достоверных

отличий между полученными результатами и первоначальными значениями выявлено не было, можно утверждать, что скармливание кормовой добавки не оказывает отрицательного воздействия на периферическую кровь. Переносимость препарата хорошая.

Keywords: mineral feed supplement, cobalt aspartate, selenium nanoparticles, cattle, acute toxicity, tolerance.

The experimental data on identifying the acute toxicity of the feed supplement which contains nanoparticles of selenium and cobalt aspartate on white non-linear mice and young cattle are discussed. The administration of the tested feed supplement to non-linear white mice, both males and females, at doses of 1000, 2500, 4500 and 5500 mg kg did not lead to the death of the animals. When administering supplements in doses of 1000 and 2500 mg per kg of body weight, no symptoms of intoxication were observed. At the same time, in non-linear white mice, after administration of the supplement in doses of 4000 and 5500 mg kg, depression was observed, and the animals were lying most of the time, they were hypodynamic, and had impaired hair condition. These symptoms were relieved within 1-2 hours after administration. Subsequently, the mice did not differ from the control ones. It was not possible to determine the average lethal dose for the feed supplement since the maximum possible doses for intragastric administration did not lead to the death of a single animal. According to the generally accepted hygienic classification of

the State Standard GOST 12.1.007-76, feed supplement belong to hazard class 4 (low-hazard substances). As shown by the research findings, in calves of the first and second trial groups, in 30 days from the start of the experiment, no signifi-

cant differences were found between the results obtained and the initial values. It may be concluded that giving the feed supplements does not have a negative effect on peripheral blood. The feed supplement is well tolerated.

Калужный Иван Исаевич, д.в.н., профессор, ФГБОУ ВО Вавиловский университет, г. Саратов, Российская Федерация, e-mail: kalugnivan@mail.ru.

Лощинин Сергей Олегович, к.в.н., доцент, ФГБОУ ВО Вавиловский университет, г. Саратов, Российская Федерация, e-mail: Iso-sgau@yandex.ru.

Древко Ярослав Борисович, к.х.н., доцент, ФГБОУ ВО Вавиловский университет, г. Саратов, Российская Федерация, e-mail: drevko@list.ru.

Козлов Сергей Васильевич, д.в.н., профессор, ФГБОУ ВО Вавиловский университет, г. Саратов, Российская Федерация, e-mail: kozlovsv12@yandex.ru.

Кузнецов Максим Юрьевич, к.с.-х.н., доцент, ФГБОУ ВО Вавиловский университет, г. Саратов, Российская Федерация, e-mail: maksk12@yandex.ru.

Грекалова Алиса Романовна, студент, ФГБОУ ВО Вавиловский университет, г. Саратов, Российская Федерация, e-mail: alicegrekalova@mail.ru.

Кожевников Кирилл Федорович, студент, ФГБОУ ВО Вавиловский университет, г. Саратов, Российская Федерация, e-mail: kozhevnikov.k@inbox.ru.

Kalyuzhnyi Ivan Isaevich, Dr. Vet. Sci., Prof., Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation, e-mail: kalugnivan@mail.ru.

Loshchinin Sergey Olegovich, Cand. Vet. Sci., Assoc. Prof., Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation, e-mail: Iso-sgau@yandex.ru.

Drevko Yaroslav Borisovich, Cand. Chem. Sci., Assoc. Prof., Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation, e-mail: drevko@list.ru.

Kozlov Sergey Vasilevich, Dr. Vet. Sci., Prof., Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation, e-mail: kozlovsv12@yandex.ru.

Kuznetsov Maksim Yurevich, Cand. Agr. Sci., Assoc. Prof., Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation, e-mail: maksk12@yandex.ru.

Grekalova Alisa Romanovna, student, Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation, e-mail: alicegrekalova@mail.ru.

Kozhevnikov Kirill Fedorovich, student, Saratov State University of Genetics, Biotechnology and Engineering named after N.I. Vavilov, Saratov, Russian Federation, e-mail: kozhevnikov.k@inbox.ru.

Введение

Минеральные вещества играют в организме животных исключительно важную роль. Особое значение придается жизненно важным, так называемым, эссенциальным элементам, без которых невозможно существование живого организма. Известно, что дисбаланс микроэлементов оказывает непосредственное влияние на функционирование практически всех органов и систем организма животного. К этим важным микроэлементам относятся селен и кобальт.

Селен (Se) является незаменимым микроэлементом в организме животных и человека. Широко известно, что данный элемент принимает активное участие в регулировании окислительно-восстановительных процессов в организме [1].

Кобальт участвует в обмене веществ как витамин B12, а симптомы дефицита витамина B12 описываются как симптомы голодания [2]. Что касается последовательности симптомов дефицита, исследования на овцах показали, что снижение потребления корма предшествовало развитию нормоцитарной нормохромной анемии [3].

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что разработка и применение кормовых добавок для жвачных животных, содержащих селен и кобальт имеют перспективное направление для повышения

продуктивности и сохранности крупного рогатого скота.

Учитывая данные обстоятельства, нами была разработана кормовая добавка для жвачных животных на основе наночастиц селена и аспарагината кобальта, включающая селен и наполнитель, отличающаяся тем, что она дополнительно содержит органическую форму кобальта в виде аспарагината, а селен содержится в наноразмерном состоянии и нулевой валентности (Se⁰).

Вместе с этим широкое использование новой кормовой добавки, содержащей биологически активные компоненты, предполагает предварительное обоснование ее безопасности для животных.

Целью исследований явилась оценка безопасности кормовой добавки для жвачных животных на основе наночастиц селена и аспарагината кобальта на лабораторных и целевых животных [4].

Для реализации поставленной цели были определены следующие **задачи**:

- изучить острую токсичность разработанной кормовой добавки для жвачных животных на лабораторных животных (белые нелинейные мыши);

- изучить переносимость кормовой добавки при применении ее целевым животным (крупный рогатый скот).

Объекты и методы

Работу проводили на базе кафедры «Болезни животных и ВСЭ» и клиники УНТЦ «Ветеринарный госпиталь», ЦКП «Молекулярная биология» ФГБОУ ВО Вавиловский университет.

Результаты исследований и их обсуждение

Исследования проводили согласно «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010 г.) [5] и методиче-

ским указаниям «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) [6]. Работу с животными выполняли в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986) [7].

Таблица 1

Схема опыта по острой токсичности

Вид, масса	Кол-во животных в группе	Препарат (вариант опыта)	Объем, мл/животное	Режим введения
Белые нелинейные мыши 18-20 г	10	Кормовая добавка (npSe + aspCo)	0,1-0,5	Интрагастрально, однократно
Белые нелинейные мыши 18-20 г	10	Раствор натрия хлорида	0,5	Интрагастрально, однократно

При изучении острой токсичности кормовую добавку вводили в желудок белым нелинейным мышам с помощью желудочного зонда.

Кормовую добавку вводили внутрижелудочно белым нелинейным мышам в дозах 1000, 2500, 4000 и 5500 мг/кг по лекарственной форме.

Контрольным мышам вводили однократно внутрижелудочно 0,9%-ной раствор натрия хлорида в объеме 0,5 мл (максимально допустимый объем для введения в желудок белым нелинейным мышам).

В течение 14 сут. животные находились под непрерывным наблюдением, затем их подвергали эктаназии с применением средств для наркоза (isoflurane, USP).

Изучение переносимости кормовой добавки проводили на целевых животных (телята) в возрасте 1,5-2 мес., массой тела 55-60 кг симментальской породы.

Для установления переносимости кормовой добавки крупным рогатым скотом сформировали 2 опытные и 1 контрольную группы примерно одного возраста (по 6 животных). Опытной группе № 1 вводили препарат орально в дозе 1000 мг на животное 1 раз в день, 30 дней подряд, опытной группе № 2 – орально в дозе 3000 мг на животное 1 раз в день, 30 дней подряд, контрольной группе препарат не вводили.

У всех групп брали кровь на гематологический и биохимический анализ до введения препарата и на 7-й день после последнего введения. Физиологическое состояние животных в течение эксперимента документировали. Кровь отбирали в специальные вакуумные пробирки.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по стандартным процедурам с помощью программы «StatPlus 2009 professional 5.8.4 for Windows (StatSoftInc., USA)».

В ходе исследований установлено, что дозы 1000, 2500, 4500 и 5500 мг/кг кормовой добавки по лекарственной форме не являются летальными для белых нелинейных мышей.

Внутрижелудочное введение кормовой добавки белым нелинейным мышам в дозах 1000 и 2500 мг/кг массы тела по лекарственной форме не вызывает симптомов интоксикации. Вместе с этим внутрижелудочное введение кормовой добавки в дозах 4000 и 5500 мг/кг вызывает у белых нелинейных мышей угнетение, гиподинамию, нарушение груминга. Данные изменения не стойкие и исчезают в течение 1-2 ч после введения.

В таблице 2 представлены сведения по динамике прироста массы тела после однократного внутрижелудочного введения кормовой добавки у мышей.

Применение лабораторным животным кормовой добавки в дозе 1000 мг/кг привело к достоверному увеличению привеса за 14 дней на 11% относительно контрольных мышей, в то время как введение ее внутрижелудочно в дозах 2500 и 4500 мг/кг массы тела не выявило статистически значимых отклонений от контрольных животных. Наряду с этим введение кормовой добавки в дозе 5500 мг/кг хотя и не вызывает гибели животных, все же приводит к достоверному снижению динамики привеса, который составил $103,1 \pm 7,24\%$ против контрольного значения $111,31 \pm 10,23\%$.

При изучении массы внутренних органов животных установлено отсутствие изменений от физиологических значений весовых коэффициентов печени, почек, сердца и селезенки относительно массы тела мыши. Данный факт указывает на отсутствие патологического влияния компонентов кормовой добавки на печень, почки, сердце и селезенку лабораторных мышей.

Таблица 2

Масса тела белых нелинейных мышей при введении кормой добавки

Группа	Доза, мг/кг	Масса животного (г)/сроки эксперимента (сут.)				Среднесуточный прирост, г	% к исходной массе тела
		0	1 сут.	7 сут.	14 сут.		
1-я опытная	1000	19,07±0,35	19,53±1,21	21,51±0,78	23,84±1,59	4,31±1,62	122,34±8,72
2-я опытная	2500	19,27±0,51	19,49±1,22	21,48±0,92	24,21±1,1	4,72±1,96	124,8±11,26
3-я опытная	4500	19,19±0,44	19,19±0,44	22,08±0,92	24,18±1,69	4,03±2,21	120,47±12,02
4-я опытная	5500	19,2±0,54	18,69±1,2	18,09±0,5	19,24±1,38	0,55±1,36*	103,1±7,24*
Контроль	0	18,86±0,36	19,43±1,1	19,38±1,04	21,56±1,44	2,13±1,81	111,31±10,23

Примечание. * Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами ($P \leq 0,05$ при t критическом 2,10).

Учитывая тот факт, что при введении кормовой добавки в максимально допустимых объемах не вызывало гибели животных, можно заключить, что кормовая добавка на основе наночастиц селена и аспарагината кобальта, согласно общепринятой гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007-76 [8], относится к 4-му классу опасности (вещества малоопасные).

В ходе изучения переносимости кормовой добавки достоверно установлено, что на протяжении всего эксперимента оральное применение кормовой добавки не вызывало внешних признаков отклонений физиологического состояния животных опытных групп. Телята хорошо потребляли предложенный корм, были активными, реакция на внешние раздражители сохранена. Температура тела животных на всем протяжении опыта находилась в пределах физиологических значений во всех группах телят.

При оценке гематологических показателей у телят в ходе эксперимента отклонений как между группами животных, так и первоначальных значений выявлено не было (табл. 3, 4). Все показатели крови находились в пределах физиологических значений для данного вида животных. Данный факт указывает на отсутствие гематотоксического действия кормовой добавки на основе наночастиц селена и аспарагината кобальта при скармливании ее в течение 30 сут. в рекомендованной суточной и трёхкратно увеличенной дозах.

Количество лейкоцитов и лейкограмма периферической крови на всем протяжении эксперимента во всех группах телят находилась в пределах референсных значений для данного вида животных. Достоверных отклонений между группами животных также выявлено не было.

Таблица 3

Гематологические показатели телят при применении кормовой добавки (n=6, P≤0,05)

Показатели	Ед. изм.	До введения			Через 37 дней			Норма
		1-я опытная	2-я опытная	контрольная	1-я опытная	2-я опытная	контрольная	
Лейкоциты	$\times 10^9/L$	8,14±2,35	8,33±1,25	9,22±1,25	12,8±1,15	10,77±0,85	7,1±1,7	5-16
Эритроциты	$\times 10^{12}/L$	8,7±1,02	8,26±0,69	8,29±0,69	6,92±0,18	8,78±0,37	9,65±0,73	5-10
Гемоглобин	g/L	98±10,76	117±10,21	101±10,21	93±4,88	98±3,87	113±13,63	90-139
Гематокрит	%	30,9±3,5	36,7±3,06	30,8±3,06	27,8±1,59	30,9±1,26	34±4,83	300-370
Средний объем эритроцита	Fl	35,6±4,2	44,5±3,59	37,2±3,59	40,3±1,83	35,3±1,51	35,3±6,36	13-19
Содержание гемоглобина в эритроците	Pg	11,2±1,39	14,1±0,61	12,1±0,61	13,4±0,58	11,1±0,5	11,7±1,94	38-53
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците	%	317±8,89	318±17,54	327±17,54	334±3,22	317±3,2	332±12,08	28-46
Тромбоциты	$\times 10^9/L$	389±84,7	205±109,05	358±109,05	346±23,36	249±30,47	372±68,34	120-820
Средний объем тромбоцита	Fl	6,1±0,53	6,2±0,41	5,2±0,41	5,1±0,1	5,3±0,19	5,6±0,46	3,8-7
СОЭ	мм/час	3,2 ±2,3	2,5 ±1,5	4,2 ±1,5	3,7 ±1,1	2,8 ±1,4	4,7 ±1,6	1-6

Таблица 4

Лейкограмма периферической крови телят при применении кормовой добавки (n=6, P≤0,05)

Показатели	Ед. изм.	До введения			Через 37 дней			Норма
		1-я опытная	2-я опытная	контрольная	1-я опытная	2-я опытная	контрольная	
Лейкоциты	$\times 10^9/L$	9,2±2,6	9,6±3,4	8,4±2,8	8,0±3,1	8,4±2,7	9,2±2,1	5-16
Лимфоциты	%	62,8±10,5	63,0±7,8	61,5±7,1	61,2±7,8	59,8±7,8	58,5±6,0	45-75
Юные нейтрофилы	%	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	
Палочкоядерные гранулоциты	%	0,3±0,6	0,5±0,6	0,3±0,6	0,2±0,5	0,3±0,6	0,5±0,6	0-2
Сегментоядерные гранулоциты	%	29,7±9,7	28,5±7,8	29,8±6,4	32,3±9,0	34,0±5,6	33,0±5,3	15-45
Моноциты	%	1,5±1,0	1,2±1,2	1,3±0,6	0,2±0,5	1,0±0,7	1,5±1,0	0-3
Эозинофилы	%	4,8±3,7	5,7±2,6	6,3±2,6	5,3±2,1	3,8±2,9	6,2±3,5	1-10
Базофилы	%	0,8±0,9	1,2±0,9	0,7±1,2	0,8±1,2	1,0±0,7	0,3±0,6	0-3

Анализ биохимических показателей сыворотки крови телят, которым с кормом вводили кормовую добавку на основе наночастиц селена и аспарагината кобальта, показал отсутствие отклонений их от физиологических значений для данной породы и

вида животных (табл. 5). Таким образом, можно заключить, что применение кормовой добавки не оказывает негативного влияния на функциональное состояние печени и почек телят как суточной, так и в трёхкратно завышенной дозах.

Таблица 5
Биохимические показатели сыворотки крови телят при применении кормовой добавки (n=6, P≤0,05)

Показатель	Ед. изм.	До введения			Через 37 дней			Норма
		1-я опытная	2-я опытная	контрольная	1-я опытная	2-я опытная	контрольная	
АЛТ	Е/л	17,2±8,7	12,8±6,9	24,6±9,9	18,4±8,8	19,5±7,9	19,7±8,6	6,9-35
АСТ	Е/л	72,3±17,9	75,0±18,2	84,1±13,1	81,4±23,1	83,2±5,0	87,7±14,9	45-110
Щелочная фосфатаза	Е/л	63,8±49,8	66,2±30,9	70,2±26,4	99,7±37,3	74,8±51,1	67,9±54,2	18-153
Мочевина	ммоль/л	7,3±1,3	5,4±1,0	5,1±1,8	6,5±0,9	5,9±2,2	5,5±1,7	2,8-8,8
Креатинин	ммоль/л	85,7±21,9	93,1±25,7	78,9±21,0	88,6±25,9	88,5±26,8	95,9±35,7	56-162
Глюкоза	ммоль/л	3,2±0,5	3,2±0,5	3,5±0,4	3,2±0,6	3,0±0,5	3,1±0,7	2,3-4,1
Билирубин общий	ммоль/л	6,7±2,8	7,8±3,5	7,7±2,6	6,1±2,5	6,0±1,0	8,1±2,8	0,7-14
Общий белок	г/л	71,5±5,4	73,0±4,5	70,5±5,2	72,7±6,4	71,9±2,6	72,6±4,4	62-82
Альбумин	г/л	32,9±4,8	32,8±4,6	33,4±5,1	32,9±2,6	31,1±2,9	34,1±4,5	28-39
Глобулин	г/л	38,7±6,8	40,1±4,1	37,1±5,7	39,8±6,6	40,7±2,7	38,5±8,6	29-49

Заключение

Анализируя полученные данные по изучению безопасности кормовой добавки для жвачных животных на основе наночастиц селена и аспарагината кобальта, среднесмертельную дозу установить не удалось, так как максимально возможные дозы для внутрижелудочного введения не привели к гибели ни одного животного.

Согласно общепринятой гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007-76 [8], кормовая добавка относится к 4-му классу опасности (вещества малоопасные).

Результатами исследования переносимости кормовой добавки для жвачных животных на основе наночастиц селена и аспарагината кобальта при применении ее телятам в суточной дозе и в трехкратно увеличенной дозе на целевых животных (телята, порода симментальская, возраст 1,5-2 мес. на начало эксперимента) при ее оральном применении один раз в день, тридцать дней подряд, установлено отсутствие негативного влияния ее на основные физиологические функции телят, которые хорошо потребляли предложенный корм, сохраняли физическую активность, воспринимали внешние раздражители. Температура тела животных во время проведения опыта не находилась за пределами референсных значений во всех группах телят.

Доказано, что применение кормовой добавки не действует негативно на функциональное состояние печени и почек телят как в суточной, так и в трёхкратно завышенной дозах.

Клинический анализ периферической крови показал, что оральное применение в течение 30 дней в суточной и в трехкратно увеличенных дозах не оказывает отрицательного действия на гематологические показатели крови. Данный факт указывает на

отсутствие у препарата гематотоксического действия.

Во время и после применения кормовой добавки в рекомендуемой дозе и трехкратно увеличенной дозе побочного действия, нежелательных реакций и серьезных нежелательных реакций со стороны телят не выявлено.

Библиографический список

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева. – Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с. – Текст: непосредственный.
2. Brenneisen, P., Steinbrenner, H., & Sies, H. (2005). Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Molecular Aspects of Medicine*, 26 (4-5), 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.004>.
3. Cunha T.J., Shirley R.L., Chapman H.L., et al. (1964). Minerals for beef cattle in Florida. Florida Agricultural Experiment Station Bulletin 683. University of Florida, Gainesville. P. 683.
4. Регуляторные и методические аспекты доклинических и клинических исследований кормовых добавок для животных / Д. Р. Каргопольцева, К.Л. Крышень, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров. – Текст: непосредственный // *Лабораторные животные для научных исследований*. – 2018. – № 3. – С. 100-113. – DOI 10.29296/2618723X-2018-03-11. – EDN YMBEYH.
5. Dewey, D. W., Lee, H. J., & Marston, H. R. (1958). Provision of cobalt to ruminants by means of heavy pellets. *Nature*, 181 (4620), 1367–1371. <https://doi.org/10.1038/1811367a0>.
6. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2). – Текст: непосредственный.

7. Правила лабораторной практики / Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010. – Текст: непосредственный.

8. Межгосударственный стандарт. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Издание (апрель 2007 г.) с Изменениями N 1, 2. – Текст: непосредственный.

References

1. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv // pod obshch. chlena-korrespondenta RAMN, professora red. R.U. Khabrieva. – Moskva: OAO Izdatelstvo «Meditsina», 2005. – 832 s.

2. Brenneisen, P., Steinbrenner, H., & Sies, H. (2005). Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Molecular Aspects of Medicine*, 26 (4-5), 256–267. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.004>.

3. Cunha T.J., Shirley R.L., Chapman H.L., et al. (1964). Minerals for beef cattle in Florida. Florida Agricultural Experiment Station Bulletin 683. University of Florida, Gainesville. P. 683.

4. Regulatorye i metodicheskie aspekty doklinicheskikh i klinicheskikh issledovaniy kormovykh dobavok dlia zhivotnykh / D. R. Kargopol'tseva, K. L. Kryshen, M. N. Makarova, V. G. Makarov // *Laboratorye zhivotnye dlia nauchnykh issledovaniy*. – 2018. – No. 3. – S. 100-113. – DOI 10.29296/2618723X-2018-03-11. – EDN YMBEYH.

5. Dewey, D. W., Lee, H. J., & Marston, H. R. (1958). Provision of cobalt to ruminants by means of heavy pellets. *Nature*, 181 (4620), 1367–1371. <https://doi.org/10.1038/1811367a0>.

6. GOST 12.1.007-76 SSBT. Vrednye veshchestva. Klassifikatsiia i obshchie trebovaniia bezopasnosti (s izmeneniiami N 1, 2).

7. Pravila laboratornoi praktiki//Prikaz Ministerstva zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii N 708n ot 23.08.2010.

8. Mezghosudarstvennyi standart. Cistema standartov bezopasnosti truda. Vrednye veshchestva. Klassifikatsiia i obshchie trebovaniia bezopasnosti. Izdanie (aprel 2007 g.) s izmeneniiami N 1, 2.

