

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.87>

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕФРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МУЛЬТИМИНЕРАЛЬНОГО КОМПЛЕКСА В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Научная статья

Жукова О.В.^{1,*}, Виноградова И.А.², Варганова Д.В.³, Матвеева Ю.П.⁴

¹ ORCID : 0000-0003-0907-595X;

² ORCID : 0000-0002-2168-5438;

^{1, 2, 3, 4} Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (zhykovaohana[at]yandex.ru)

Аннотация

Причиной дефицита необходимых макро- и микроэлементов, остро существующего на территории Северных регионов, могут служить природные факторы. Применение персонализированных минеральных комплексов позволит эффективно скорректировать элементный дисбаланс у жителей данных областей, что приведет к снижению уровня заболеваемости, увеличению продолжительности жизни, уменьшению затрат на здравоохранение. Исследования хронической токсичности минерального комплекса были проведены на лабораторных животных. В ходе эксперимента была проведена оценка состояния функций почек. Крыс помещали в метаболические клетки, и при помощи тест-полосок проводили биохимический анализ мочи, а также биохимический анализ крови на анализаторе. Результаты исследования хронической токсичности применения минеральной добавки в течение 2 месяцев не выявили изменений основных показателей функции почек.

Ключевые слова: минеральный комплекс, дисэлементозы, Северные территории, крысы.

A STUDY OF NEPHROTOXIC EFFECT OF MULTIMINERAL COMPLEX IN A CHRONIC EXPERIMENT

Research article

Zhukova O.^{1,*}, Vinogradova I.A.², Varganova D.V.³, Matveeva Y.P.⁴

¹ ORCID : 0000-0003-0907-595X;

² ORCID : 0000-0002-2168-5438;

^{1, 2, 3, 4} Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russian Federation

* Corresponding author (zhykovaohana[at]yandex.ru)

Abstract

Natural factors may be the reason for the deficiency of essential macro- and microelements, which is acute in the Northern regions. The use of personalized mineral complexes will effectively correct the elemental imbalance in the inhabitants of these areas, which will lead to a decrease in the level of morbidity, increase life expectancy, and reduce healthcare costs. Studies of chronic toxicity of the mineral complex were carried out on laboratory animals. In the course of the experiment, the state of kidney functions was estimated. Rats were placed in metabolic cages, and with the help of test strips, biochemical analysis of urine was carried out, as well as biochemical analysis of blood on the analyser. The results of the chronic toxicity study of mineral supplementation for 2 months showed no changes in the main indicators of renal function.

Keywords: mineral complex, dyselementosis, Northern territories, rats.

Введение

Жизненные функции организма напрямую связаны с химическим составом окружающей среды, а также содержанием в ней макро- и микроэлементов, участвующих в организации механизмов адаптации и функционировании сердечно-сосудистой, выделительной, пищеварительной, иммунной, эндокринной, а также центральной нервной системы. Для Северных территорий характерны дефицит и дисбаланс элементов, что в первую очередь отражается на состоянии здоровья жителей данных регионов.

Для предотвращения подобных дисэлементозов разработан и изготовлен мультиминеральный комплекс, дозировка которого была рассчитана на основании исследований элементного портрета населения Европейского Севера [2].

Одной из задач нашего исследования явилось определение потенциальных токсических свойств мультиминерального комплекса при многократном повторном введении в разных дозах (терапевтической икратно ее превышающей), выявление органов-мишеней и обратимости вызываемых повреждений. Все это позволит оценить риск потенциальных негативных последствий применения данного премикса, если таковые будут иметь место, что потребует дальнейшей доработки его состава или технологии.

Выделительная система относительно быстро может реагировать на токсическое действие извне. Главным органом выделительной системы являются почки, роль которых в организме не ограничивается только выделением конечных продуктов обмена и избытка неорганических и органических веществ, они также являются гомеостатическим органом. Соответственно, при нарушении функции почек происходит нарушение баланса организма и дестабилизация показателей обмена различных веществ [6].

Целью исследования явилось изучение нефротоксического действия мультиминерального комплекса при применении на лабораторных животных.

Методы и принципы исследования

Животные. Чаще всего для проведения подобных исследований используются крысы, которых применяют в качестве тест-систем для оценки острой и хронической токсичности. Для получения точных данных и их правильной интерпретации важно, чтобы состояние подопытных животных в начальной точке эксперимента было максимально схожим.

В работе были использованы 80 половозрелых крыс Вистар (Wistar) без внешних признаков патологии: самцы и самки (нерожавшие и небеременные) массой тела 200-300 г. в возрасте 12-14 недель, полученные из питомника лабораторных животных «Рапполово» (НИЦ «Курчатowski институт»). В ходе различных исследований подтверждена необходимость проведения эксперимента на животных обоих полов, так как в противном случае могут быть не зарегистрированы некоторые нежелательные эффекты, что категорически недопустимо.

Животных содержали в контролируемых условиях вивария: стандартный чередующийся фиксированный режим освещения (12 ч. свет, 12 ч. темнота); температура $22 \pm 20^\circ\text{C}$; относительная влажность 30-70%; кратность воздухообмена 10/час; в стандартных клетках с подстилкой обеспыленной из деревянной стружки. В одной клетке находились преимущественно однопометники, при этом самки и самцы размещались отдельно друг от друга. Все крысы получали гранулированный корм (ГОСТ 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия»: содержание протеина более 25%, жиров 6-12%) *ad libitum*. На момент начала исследования животные были здоровы (получены данные клинического осмотра и серологических тестов). Адаптация к условиям эксперимента составила 5 дней.

Исследуемый минеральный комплекс. В работе было проведено исследование безопасности применения персонализированного минерального комплекса для профилактики дисэлементоза у жителей Северных территорий на лабораторных животных (Патент на изобретение RU 2688682 С1, 22.05.2019) [8]. Согласно формуле изобретения, добавка содержит Кальций, Магний, Цинк, Селен в следующем соотношении компонентов: 400,0 мг, 175,0 мг, 5,0 мг, 0,030 мг, соответственно.

Поверхностные питьевые воды в Республике Карелия характеризуются недостаточной минерализацией (общая минерализация до 100 мг/л) и мягкостью (малое содержание Ca^{2+} и Mg^{2+}) [3]. С целью адекватного оценивания результатов исследования животным был предоставлен доступ к местной отстоянной водопроводной воде без ограничения.

Для сравнения использовалась негазированная артезианская питьевая вода 1-й категории с общей минерализацией не более 1 г/л. Основной состав (мг/л): Хлориды 8,6; Сульфаты 5,1; Кальций 25,0; Магний 5,0; Калий 0,3; Натрий 4,7; Гидрокарбонаты 87,6. С содержанием Цинка 0,02 мг/л и Селена менее 0,002 мг/л.

Способ введения и выбор доз. Минеральный комплекс был расфасован на отдельные дозы из расчета на массу животного. Для расчета отдельных доз активных веществ была проведена оценка массы тела лабораторных животных. Крысы взвешивались на электронных весах, после чего рассчитывалась средняя масса тела животных в граммах. Расчет дозировки действующих веществ минерального комплекса проводился на единицу массы тела животного (на 1 г), согласно дозировкам действующих веществ, указанным в Патенте на изобретение RU 2688682 С1. Далее с учетом процентного содержания элемента в субстанциях и средней массы тела лабораторных животных проводился расчет масс субстанций, необходимых для изготовления исследуемых доз минерального комплекса.

Исследование проводили с использованием того же пути введения, который предполагается для применения минерального комплекса у человека. Поэтому минеральный комплекс вводили перорально с кормом индивидуально каждому экспериментальному животному примерно в одно и то же время в дозах 0,0057 мг/г Кальция, 0,0025 мг/г Магния, 0,00007 мг/г Цинка и 0,0000004 мг/г Селена (условно-терапевтическая доза), а также в дозировке в 10 раз превышающих терапевтические. Добавки вводили один раз в сутки в течение 60 дней ежедневно. Период отсроченного наблюдения составил 60 суток. При введении мультиминерального премикса проводили регулярную коррекцию его количества в корме для компенсации колебаний, обусловленных ростом животных и изменением объема потребления корма и воды.

Животным группы сравнения была предоставлена минеральная вода без ограничения по той же схеме, что и прием минеральной добавки. Крысам группы контроля обеспечили доступ к отстоянной местной водопроводной воде.

Дизайн исследования. Для оценки возможного токсического действия на выделительную систему животных при многократном введении был разработан дизайн эксперимента, одобренный биоэтической комиссией, с учетом современных норм биоэтики и соблюдения основных принципов 3R (Replacement, Reduction, Refinement – замена, сокращение, улучшение) с использованием минимального количества животных, согласно требованиям Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [5]. В каждой группе крыс было по 10 самцов и 10 самок для изучения безопасности мультиминерального комплекса в отношении выделительной системы.

После окончания срока карантинного изолирования (14 суток) крысы были рандомизированно разделены на 4 группы. Первая экспериментальная группа (10 самцов и 10 самок) ежедневно в течение 60 суток получала исследуемый минеральный комплекс в терапевтической дозе (TD) и местную отстоянную водопроводную воду без ограничения. Вторая экспериментальная группа (10 самцов и 10 самок) ежедневно в течение 60 суток получала исследуемый минеральный комплекс с увеличенной терапевтической дозой в 10 раз (10TD) и местную отстоянную водопроводную воду без ограничения. Третья группа сравнения (10 самцов и 10 самок) получала вместо водопроводной воды – минеральную воду на протяжении 60 суток (MW). Четвертая контрольная группа (10 самцов и 10 самок) получала только местную отстоянную водопроводную воду без ограничения. На протяжении всего эксперимента животные находились под ежедневным наблюдением.

Для определения диуреза и потребления воды крыс помещали на сутки в индивидуальные метаболические клетки (Tecniplast, Италия), снабженные поилками, что обеспечивало сбор чистых образцов мочи без загрязнения фекалиями, кормом или иными примесями. Исследование проводили до применения добавки и минеральной воды, затем на 30 и

60 сутки эксперимента, и далее через 2 месяца после окончания эксперимента. Мочу собирали в течение 24 часов, после чего ее количество регистрировали. Процесс измерения потребления воды проводили вручную, при измерении мерной колбой определяли разницу между количеством оставшейся воды в поилке и начальным количеством, предварительно измеренным [9].

При помощи универсальных диагностических тест-полосок (URS-10, Тесо Diagnostics (США)) производили исследование физико-химического состава мочи. Исследовали следующие параметры: pH, удельный вес, а также определяли содержание билирубина, кетонов, эритроцитов, белка, нитритов, уробилиногена, глюкозы и лейкоцитов. При получении образцов мочи следует учитывать тот факт, что в течение ночи грызуны более активны, в связи с чем увеличивается потребление ими пищи и воды, что сказывается на концентрации некоторых веществ в моче. В течение дня, когда животные менее активны, концентрация этих веществ быстро снижается. Учитывая данный факт, важно собирать образцы мочи у грызунов последовательно в одно и то же время, поэтому для исследования брали утреннюю порцию мочи животных, собирали в сухие чистые сосуды, тест-полоски быстро окунали в мочу и с помощью мочевого анализатора Uritek 151 оценивали вышеуказанные параметры мочи.

Биохимический анализ крови также производили до применения добавки и минеральной воды, затем на 30 и 60 сутки эксперимента, и далее через 2 месяца после окончания эксперимента на биохимическом анализаторе «Rokki» (Япония) с помощью набора реактивов «Ольвекс Диагностикум» (Санкт-Петербург) и в соответствии с инструкциями производителя. Оценивали концентрацию креатинина (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л) в плазме крови.

Содержание подопытных животных и все манипуляции с ними в рамках эксперимента соответствовали требованиям международных и российский законодательных актов (ETS123, Strasbourg, 1986; Директива 2010/63/EU от 22.09.2010 г; ГОСТ 33216-2014, ГОСТ 33215-2014 СП 2.2.1.3218-14) [5], [7].

Анализ данных. Полученные в экспериментах результаты подвергали статистической обработке с помощью компьютерного пакета программ Statistica 8.0 и представлена в виде средней арифметической и ошибки средней арифметической ($M \pm m$). Достоверность результатов оценивали по непараметрическому U критерию Уилкоксона-Манна-Уитни. Достоверно различающимися признавали значения при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ различия между средними имели тенденцию к достоверности. Расчет выполняли отдельно для каждого показателя у самцов и самок.

Результаты исследования и их обсуждение

В течение 2 месяцев эксперимента во время приема минерального комплекса в двух исследуемых дозировках, а также минеральной воды, а затем 2 месяцев наблюдения за животными, общее состояние крыс во всех группах было удовлетворительным и соответствовало половозрастным особенностям. Внешний вид, состояние шерсти и слизистых, спонтанная двигательная активность в тесте «открытое поле» опытных групп и группы сравнения не отличались от контроля.

Влияние минеральной добавки на потребление жидкости. Ежемесячная регистрация количества выпитой жидкости у крыс, получающих минеральную добавку в терапевтической и в 10 раз превышающих терапевтическую, а также минеральную воду, выявила относительную стабильность данного показателя.

Достоверные изменения потребления воды были отмечены у крыс, которые потребляли минеральную воду. Для самцов данный показатель имел достоверно большие значения внутри группы относительно времени начала эксперимента. Достоверных отличий с группой контроля выявлено не было (табл. 1).

Таблица 1 - Потребление воды самцами и самками крыс в эксперименте и восстановительном периоде ($M \pm m$)

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.87.1>

Длительность эксперимента	Потребление воды, мл			
	Контроль	TD	10TD	MW
	Самцы			
До начала эксперимента	18,6±7,1	17,5±5,8	19,3±6,4	16,4±3,7
30 дней приема добавки	23,0±8,9	22,4±7,9	21,0±5,2	28,8±9,7 ⁺
60 дней приема добавки	21,7±6,2	22,0±7,1	24,0±9,06	26,4±8,9 ⁺
60 дней после прекращения приема добавки	20,8±7,6	28,4±8,6	26,8±4,7	19,0±9,6
	Самки			
До начала эксперимента	21,6±5,8	18,7±5,7	23,5±6,4	20,0±5,7
30 дней приема добавки	18,4±5,7	18,4±5,5	23,8±7,8	25,7±6,7* ⁺
60 дней приема добавки	18,1±5,6	18,0±6,3	17,0±5,4	18,0±7,8* ⁺
60 дней после	20,2±6,9	21,0±7,3	25,0±4,7	23,0±2,6

прекращения приема добавки				
----------------------------	--	--	--	--

Примечание: TD – группа животных, принимающие терапевтическую дозу; 10TD – группа животных, принимающие увеличенную терапевтическую дозу в 10 раз; MW – группа животных, принимающие минеральную воду. * $p < 0,05$ – различия с показателем, полученным до начала приема добавки, достоверны (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни). * $p < 0,05$ – различия с показателем в группе LD в соответствующем месяце достоверны (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни)

Достоверные изменения в потреблении минеральной воды были также отмечены и у самок крыс. Во время приема минеральной воды зарегистрировано увеличенное потребление жидкости. В этой группе отличия были установлены не только в сравнении с временем начала исследования, но и в сравнении группой контроля ($p < 0,05$) (табл. 1).

Статистически значимых различий в потреблении жидкости между крысами разного пола не было выявлено.

Влияние минеральной добавки на суточный диурез. В ходе эксперимента достоверных различий в объеме суточного диуреза у самцов и самок (табл. 2) крыс отмечено не было.

Таблица 2 - Суточный диурез у самцов и самок крыс

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.87.2>

Длительность эксперимента	Суточный диурез, мл/сут			
	Контроль	TD	10TD	MW
	Самцы			
До начала эксперимента	8,5±2,3	9,2±3,5	10,4±2,9	8,7±2,4
30 дней приема добавки	11,9±4,2	10,6±3,4	11,4±5,3	10,2±0,9
60 дней приема добавки	9,0±2,3	11,4±3,2	10,8±3,5	11,2±3,7
60 дней после прекращения приема добавки	10,4±2,9	10,6±3,2	8,8±2,6	8,2±3,9
Самки				
До начала эксперимента	7,1±2,02	5,1±1,3	7,2±3,4	6,4±3,9
30 дней приема добавки	7,4±2,2	6,8±1,8	8,0±4,8	6,8±2,8
60 дней приема добавки	6,0±1,8	6,6±1,6	6,8±2,9	8,0±2,3
60 дней после прекращения приема добавки	6,0±2,3	7,2±1,9	8,2±2,8	6,8±2,8

Примечание: TD – группа животных, принимающие терапевтическую дозу; 10TD – группа животных, принимающие увеличенную терапевтическую дозу в 10 раз; MW – группа животных, принимающие минеральную воду

Данный показатель оставался на стабильном уровне в ходе всего исследования.

Влияние минеральной добавки на физико-химические показатели мочи. Лабораторный анализ образцов мочи является неотъемлемой частью проведения исследования, необходимого для оценки состояния почек и мочевыводящих путей, это один из наиболее информативных и часто выполняемых лабораторных тестов для определения общего состояния здоровья и физиологического состояния животного, а также влияния минерального комплекса на мочевыделительную систему. Для данного вида исследований часто используют тест-полоски для анализа мочи человека (метод «сухой химии»). Этот полуколичественный метод является простым и быстрым, так как моча является одной из самых доступных биожидкостей, а спонтанная патология мочевыделительной системы у крыс встречается достаточно часто.

В течение эксперимента величина pH мочи во всех группах изменялась в диапазоне от 6,0 до 7,5, что соответствует литературным данным [1]. При анализе среднего показателя удельного веса мочи не было зафиксировано значений, превышающих показатели контроля. Удельный вес у всех подопытных животных варьировался на уровне от 1,02 до 1,03 г/л, что не выходило за физиологические рамки. Таких патологических элементов, как билирубин, нитриты, уробилиноген, а также эритроцитов в моче обнаружено не было.

На протяжении всего эксперимента содержание кетоновых тел в моче у самцов крыс обнаружено не было (табл. 3). Лишь к концу исследования было зафиксировано повышение кетонов, но в пределах физиологической нормы, что можно связать с возрастом животных.

Таблица 3 - Количество крыс с кетонами в моче

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.87.3>

Длительность эксперимента	Кетоны, %							
	Контроль		TD		10TD		MW	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
До начала эксперимента	0	0	0	0	0	0	0	0
1 месяц приема добавки	0	0	0	0	0	0	0	0
2 месяца приема добавки	0	0	0	0	0	0	10	0
2 месяца после прекращения приема добавки	20	10	10	10	10	10	20	10

Примечание: TD – группа животных, принимающие терапевтическую дозу; 10TD – группа животных, принимающие увеличенную терапевтическую дозу в 10 раз; MW – группа животных, принимающие минеральную воду

Кетоны в моче у самок крыс также были отмечены лишь к концу эксперимента во всех экспериментальных группах и имели более низкие показатели в сравнении с особями мужского пола (табл. 3). При анализе количества белка в моче у животных достоверных отличий экспериментальных групп с группой контроля зафиксировано не было. Содержание уровня белка на протяжении всего времени эксперимента имело максимальные значения до 0,3 г/л, что является нормой.

Влияние минеральной добавки на биохимические показатели крови. Известно, что концентрация креатинина в крови в физиологических условиях имеет относительно постоянные значения, что объясняется зависимостью между образованием креатинина и его выделением [10]. Значительных изменений концентрации креатинина в крови у самцов и самок крыс в течение всего времени эксперимента, а также в восстановительном периоде отмечено не было (табл. 4), что говорит об отсутствии влияния минерального комплекса на фильтрационную способность почек.

Таблица 4 - Концентрация креатинина в крови у самцов и самок крыс

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.87.4>

Длительность эксперимента	Концентрация креатинина в крови, мкмоль/л			
	Контроль	TD	10TD	MW
	Самцы			
До начала эксперимента	42,2±3,2	41,5±3,9	42,1±4,5	42,5±2,5
30 дней приема добавки	40,3±2,7	41,1±2,8	39,4±3,6	38,6±1,4
60 дней приема добавки	38±1,8	39±1,5	35,4±2,8	35,6±2,7
60 дней после прекращения приема добавки	36,1±2,3	33,1±1,4	31±1,9	34,5±2,01
	Самки			

До начала эксперимента	39±3,5	35±2,9	41±2,8	40,2±2,6
30 дней приема добавки	36,8±2,6	33,68±1,8	35,7±1,9	38,2±2,2
60 дней приема добавки	32,4±2,9	32±2,1	32,7±2,4	33,4±1,8
60 дней после прекращения приема добавки	30±1,8	31,2±1,5	29,3±2,7	29±2,1

Примечание: TD – группа животных, принимающие терапевтическую дозу; 10TD – группа животных, принимающие увеличенную терапевтическую дозу в 10 раз; MW – группа животных, принимающие минеральную воду

Установлено, что увеличение концентрации мочевины в крови может говорить об ухудшении функции почек. Исследование данного параметра показало относительную стабильность у животных обоего пола в экспериментальных группах, а также в группе сравнения и группе контроля (табл. 5), что указывает на отсутствие нефротоксичности у исследуемого премикса.

Таблица 5 - Концентрация мочевины в крови у самцов и самок крыс

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.87.5>

Длительность эксперимента	Концентрация мочевины в крови, ммоль/л			
	Контроль	TD	10TD	MW
	Самцы			
До начала эксперимента	5,5±0,6	5,06±0,2	5,7±0,6	5,8±0,5
30 дней приема добавки	5,2±0,3	5,8±0,4	4,98±0,2	5,5±0,2
60 дней приема добавки	4,98±0,4	5,59±0,5	4,38±0,3	5,8±0,7
60 дней после прекращения приема добавки	4,59±0,2	4,89±0,3	4,62±0,7	4,7±0,4
	Самки			
До начала эксперимента	5,7±0,3	5,3±0,6	6,3±0,3	5,6±0,5
30 дней приема добавки	5,5±0,2	5,6±0,8	5,08±0,7	5,4±0,2
60 дней приема добавки	5,2±0,5	5,3±0,2	5,2±0,1	5,4±0,4
60 дней после прекращения приема добавки	4,9±0,8	4,8±0,5	5,1±0,3	5,2±0,6

Примечание: TD – группа животных, принимающие терапевтическую дозу; 10TD – группа животных, принимающие увеличенную терапевтическую дозу в 10 раз; MW – группа животных, принимающие минеральную воду

Заключение

При изучении безопасности применения персонализированного минерального комплекса для профилактики дисэлементоза у жителей Северных территорий на показатели основных функций почек самцов и самок крыс не было зарегистрировано нефротоксического действия. Проведенные исследования показали, что многократное введение добавки в условно-терапевтической и десятикратно ее превышающей дозах не вызвало нежелательных побочных эффектов со стороны выделительной системы. Достоверные отличия с группой контроля были установлены лишь в потреблении воды при замене питьевой воды на минеральную.

Полученные данные свидетельствуют о наличии у тестируемого минерального комплекса благоприятного профиля безопасности по отношению к выделительной системе.

Финансирование

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20216, <https://rscf.ru/project/22-25-20216/>, проводимого совместно с Республикой Карелия с финансированием из Фонда венчурных инвестиций Республики Карелия (ФВИ РК).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Funding

The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22-25-20216, <https://rscf.ru/project/22-25-20216/>, conducted jointly with the Republic of Karelia with financing from the Venture Investment Fund of the Republic of Karelia.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Багров Я.Ю. Роль почек в поддержании кислотно-щелочного равновесия организма / Я.Ю. Багров, Н.Б. Мансурова // *Нефрология и диализ*. — 2016. — Т. 18. — № 2. — С. 165-171.
2. Виноградова И.А. Оценка содержания макро-и микроэлементов у жителей Европейского Севера в зависимости от пола и возраста / И.А. Виноградова Д.В. Варганова, Е.А. Луговая // *Успехи геронтологии*. — 2021. — Т. 34. — № 4. — С. 572-580.
3. Карапетян Т.А. Республика Карелия как биогеохимическая провинция (обзор литературы) / Т.А. Карапетян, Н.В. Доршакова // *Карелия глазами ученых*. — Петрозаводск: Петрозаводский государственный университет, 2021. — С. 12-21.
4. Кирсанова А.Ю. Показатели осадка мочи здоровых крыс линии Вистар / А.Ю. Кирсанова, Н.В. Кубрак // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2022. — № 1. — С. 3-7.
5. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть 1 / А.Н. Миронов. — Москва: Гриф и К, 2012. — 944 с.
6. Наточин Ю.В. Физиологии почки и водно-солевого гомеостаза человека: новые проблемы / Ю.В. Наточин // *Физиология человека*. — 2021. — Т. 47. — № 4. — С. 103-144.
7. О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения : Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21 мая 2020 г. № 10. — URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/20rk0010/> (дата обращения: 16.11.2023).
8. Пат. 2688682 Российская Федерация, МПК А61К 33/04, А61К 9/20, А61К 9/28, А61К 33/06, А61К 33/30. Мультиминеральный комплекс для профилактики и коррекции региональных микроэлементозов у жителей северных территорий / Д.В. Варганова, И.А. Виноградова; заявитель и патентообладатель Петрозаводский государственный университет. — №2017144469; заявл. 18.12.2017; опубл. 22.05.2019, Бюл. №15. — 8 с.
9. Трофимец Е.И. Получение образцов мочи у лабораторных животных (обзор) / Е.И. Трофимец, А.Е. Кательникова, К.Л. Крышень // *Лабораторные животные для научных исследований*. — 2021. — № 1. — С. 30-47.
10. Шарафисламова М.Б. Особенности современной лабораторной диагностики хронической болезни почек / М.Б. Шарафисламова, Е.В. Шабалина, В.Б. Милаев // *Вестник ижевской государственной сельскохозяйственной академии*. — 2019. — № 1(57). — С. 43-49.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Bagrov Ja.Ju. Rol' pochek v podderzhanii kislotno-shhelochnogo ravnovesija organizma [The Role of the Kidneys in Maintaining the Acid-Base Equilibrium of the Organism] / Ja.Ju. Bagrov, N.B. Manusova // *Nefrologija i dializ [Nephrology and Dialysis]*. — 2016. — Vol. 18. — № 2. — P. 165-171. [in Russian]
2. Vinogradova I.A. Ocenka soderzhaniya makro-i mikroelementov u zhitelej Evropejskogo Severa v zavisimosti ot pola i vozrasta [An Assessment of the Content of Macro- and Microelements in Residents of the European North Depending on Sex and Age] / I.A. Vinogradova D.V. Varganova, E.A. Lugovaya // *Uspehi gerontologii [Advances in Gerontology]*. — 2021. — Vol. 34. — № 4. — P. 572-580. [in Russian]
3. Karapetjan T.A. Respublika Karelija kak biogeohimicheskaja provincija (obzor literatury) [The Republic of Karelia as a Biogeochemical Province (literature review)] // *Karelija glazami uchennyh [Karelia in the Eyes of Scientists]*. — Petrozavodsk: Petrozavodsk State University, 2021. — P. 12-21. [in Russian]
4. Kirsanova A.Yu. Pokazateli osadka mochi zdorovyh krys linii Vistar [Indices of Urine Sediment of Healthy Wistar Rats] / A.Yu. Kirsanova, N.V. Kubrak // *Laboratornye zhivotnye dlja nauchnyh issledovanij [Laboratory Animals for Scientific Research]*. — 2022. — № 1. — P. 3-7. [in Russian]
5. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast' 1 [Guidelines for Conducting Preclinical Studies of Medicines. Part 1] / A.N. Mironov. — Moscow: Grif and K, 2012. — 944 p. [in Russian]
6. Natochin Yu.V. Fiziologii pochki i vodno-solevogo gomeostaza cheloveka: novye problemy [Physiology of the Kidney and Human Water-Salt Homeostasis: New Problems] / Yu.V. Natochin // *Fiziologija cheloveka [Human Physiology]*. — 2021. — Vol. 47. — № 4. — P. 103-144. [in Russian]
7. O Rukovodstve po provedeniju doklinicheskikh issledovanij toksichnosti pri povtornom (mnogokratnom) vvedenii dejstvujushih veshhestv lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primeneniya [On Guidelines for Conducting Preclinical

Toxicity Studies on Repeated (Multiple) Administration of Active Substances of Medicinal Products for Medical Use] : Recommendation of the Board of the Eurasian Economic Commission dated May 21, 2020 № 10. — URL: <https://www.alt.ru/tamdoc/20rk0010/> (accessed: 16.11.2023). [in Russian]

8. Pat. 2688682 Russian Federation, IPC A61K 33/04, A61K 9/20, A61K 9/28, A61K 33/06, A61K 33/30. Mul'timineral'nyj kompleks dlja profilaktiki i korrrekcii regional'nyh mikrojelementozov u zhitelej severnyh territorij [Multimineral Complex for Prevention and Correction of Regional Microelementosis in Residents of Northern Territories] / D.V. Varganova, I.A. Vinogradova; applicant and patentee Petrozavodsk State University. — №2017144469; appl. 18.12.2017; publ. 22.05.2019, Bul. №15. — 8 p. [in Russian]

9. Trofimets E.I. Poluchenie obrazcov mochi u laboratornyh zivotnyh (obzor) [Obtaining Urine Samples from Laboratory Animals (a review)] / E.I. Trofimets, A.E. Katelnikova, K.L. Kryshen // Laboratornye zivotnye dlja nauchnyh issledovanij [Laboratory Animals for Scientific Research]. — 2021. — № 1. — P. 30-47. [in Russian]

10. Sharafislamova M.B. Osobennosti sovremennoj laboratornoj diagnostiki hronicheskoy bolezni pohek [Features of Modern Laboratory Diagnostics of Chronic Kidney Disease] / M.B. Sharafislamova, E.V. Shabalina, V.B. Milaev // Vestnik izhevskoj gosudarstvennoj sel'skohozjajstvennoj akademii [Bulletin of Izhevsk State Agricultural Academy]. — 2019. — № 1(57). — P. 43-49. [in Russian]