

Фармако-токсикологическая характеристика тройного хелатного комплекса меди с аскорбиновой кислотой и пиридоксином

Е. С. Кастарнова^{1✉}, А. В. Блинов², А. В. Самоволов², З. А. Рехман²

¹ Ставропольский государственный аграрный университет, Ставрополь, Россия

² Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия

✉ E-mail: elena-kastarnova@mail.ru

Аннотация. В статье представлены результаты доклинической фармако-токсикологической оценки тройного хелатного комплекса эссенциального микроэлемента меди с аскорбиновой кислотой (витамин С) и витамином В6. **Цель** исследования – доклиническая фармако-токсикологическая оценка тройного хелатного комплекса эссенциального микроэлемента меди с аскорбиновой кислотой (витамин С) и пиридоксином (витамин В6) для обоснования возможности его дальнейшего применения в медицине и ветеринарии. **Методы.** Исследования выполнены на беспородных белых крысах, морских свинках и кроликах в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ и Европейской конвенцией по защите позвоночных животных. Оценивали острую пероральную токсичность (метод Миллера и Тейнтера, ГОСТ 32644-2014), кумулятивные свойства (метод Lim), субхроническую токсичность (28 суток, дозы 120, 300 и 600 мг/кг), аллергизирующее действие (конъюнктивальная и назальная пробы, реакция непрямой дегрануляции тучных клеток) и местно-раздражающее действие на кожу и конъюнктиву. **Научная новизна.** Впервые проведена систематическая доклиническая фармако-токсикологическая характеристика тройного хелатного комплекса меди с витаминами С и В6. **Результаты.** Показано, что сочетание меди с биолигандами в форме тройного хелата обеспечивает благоприятный профиль безопасности, включая слабую кумуляцию (коэффициент кумуляции 7,2), отсутствие аллергизирующего действия и минимальное местно-раздражающее действие. Среднесмертельная доза (LD50) составила 5796,0 мг/кг, что позволяет отнести соединение к IV классу опасности (умеренно опасные вещества) согласно ГОСТ 32644-2014. При субхроническом введении в дозах до 600 мг/кг гибель животных не зарегистрирована, клинический статус, масса тела, гематологические и биохимические показатели крови, а также коэффициенты массы внутренних органов достоверно не отличались от контроля. Аллергизирующее действие отсутствует; местно-раздражающее действие ограничивается слабой кратковременной гиперемией, полностью регрессирующей в течение 24–72 часов. Таким образом, тройной хелатный комплекс меди с витаминами С и В6 характеризуется низкой токсичностью, отсутствием сенсибилизирующего и выраженного местно-раздражающего действия, слабой кумуляцией и может рассматриваться как перспективное безопасное соединение для дальнейших исследований.

Ключевые слова: медь, витамин С, витамин В6, хелатный комплекс, токсичность, аллергизирующее действие, кумулятивные свойства

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-76-10063, <https://rscf.ru/project/24-76-10063/>

Для цитирования: Кастарнова Е. С., Блинов А. В., Самоволов А. В., Рехман З. А. Фармако-токсикологическая характеристика тройного хелатного комплекса меди с аскорбиновой кислотой и пиридоксином // Аграрный вестник Урала. 2026. Т. 26, № 09. С. 1712–1720. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2026-26-09-1712-1720>.

Дата поступления статьи: 18.05.2026, **дата рецензирования:** 16.06.2026, **дата принятия:** 22.07.2026.

Pharmaco-toxicological characteristics of a triple chelated complex of copper with ascorbic acid and pyridoxine

E. S. Kastarnova¹✉, A. V. Blinov², A. V. Samovolov², Z. A. Rekhman²

¹ Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russia

² North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia

✉ E-mail: elena-kastarnova@mail.ru

Abstract. The article presents the results of preclinical pharmacological and toxicological evaluation of a triple chelate complex of essential trace element copper with ascorbic acid (vitamin C) and vitamin B6. **The purpose** of the study is to perform preclinical pharmacological and toxicological evaluation of a triple chelate complex of essential trace element copper with ascorbic acid (vitamin C) and pyridoxine (vitamin B6) to substantiate the possibility of its further application in medicine and veterinary medicine. **Methods.** The studies were conducted on non-pedigree white rats, guinea pigs, and rabbits in accordance with the “Guidelines for the Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances” and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals. Acute oral toxicity (Miller and Tainter method, GOST 32644-2014), cumulative properties (Lim method), subchronic toxicity (28 days, doses of 120, 300, and 600 mg/kg), allergenic effect (conjunctival and nasal tests, indirect mast cell degranulation reaction), and local irritant effect on the skin and conjunctiva were evaluated. **Scientific novelty.** For the first time, a systematic preclinical pharmaco-toxicological characterization of a triple chelated complex of copper with vitamins C and B6 has been conducted. **Results.** It has been shown that the combination of copper with bioligands in the form of a triple chelate provides a favorable safety profile, including low accumulation (accumulation coefficient of 7.2), no allergenic effect, and minimal local irritant effect. The median lethal dose (LD50) was 5796.0 mg/kg, which allows the compound to be classified as a Class IV hazard (moderately hazardous substance) according to GOST 32644-2014. The cumulation factor is 7.2 (weak cumulation). No animal deaths were recorded during subchronic administration at doses up to 600 mg/kg, and the clinical status, body weight, hematological and biochemical blood parameters, as well as the coefficients of internal organ weight, did not significantly differ from the control. There is no allergenic effect; the local irritant effect is limited to mild, short-term hyperemia that completely regresses within 24–72 hours. Thus, the triple chelated complex of copper with vitamins C and B6 is characterized by low toxicity, lack of sensitizing and pronounced local irritant effect, weak accumulation, and can be considered as a promising safe compound for further research.

Keywords: copper, vitamin C, vitamin B6, chelate complex, toxicity, allergenic effect, cumulative properties

Acknowledgments. The study was funded by the Russian Science Foundation grant No. 24-76-10063, <https://rscf.ru/project/24-76-10063/>

For citation: Kastarnova E. S., Blinov A. V., Samovolov A. V., Rekhman Z. A. Pharmaco-toxicological characteristics of a triple chelated complex of copper with ascorbic acid and pyridoxine. *Agrarian Bulletin of the Urals*. 2026; 26 (09): 1712–1720. <https://doi.org/10.32417/1997-4868-2026-26-09-1712-1720>. (In Russ.)

Date of paper submission: 18.05.2026, **date of review:** 16.06.2026, **date of acceptance:** 22.07.2026.

Постановка проблемы (Introduction)

Медь является одним из ключевых эссенциальных микроэлементов, необходимых для нормального функционирования организма человека и животных. Она входит в состав ряда ферментов, включая цитохромоксидазу, супероксиддисмутазу, тирозиназу и лизилоксидазу, обеспечивая процессы тканевого дыхания, антиоксидантной защиты, синтеза меланина, перекрестного связывания коллагена и эластина, а также миелинизации нервных волокон. Дефицит меди широко распространен в клинической и ветеринарной практике и может проявляться гипохромной анемией, лейкопенией, нейтропенией,

нарушениями костеобразования, остеопорозом, демиелинизацией нервных стволов, а также снижением иммунного ответа. Особенно остро проблема медьдефицитных состояний стоит в животноводстве, где недостаток меди в рационах приводит к снижению продуктивности, ухудшению качества шерсти и воспроизводительной функции [1–5].

Традиционно для коррекции дефицита меди применяются неорганические соли, преимущественно сульфат меди. Однако эти соединения обладают низкой биодоступностью вследствие образования труднорастворимых комплексов в кишечнике, высоким раздражающим действием на

слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и узким терапевтическим диапазоном, что создаёт риск токсических эффектов. Кроме того, свободные ионы меди способны катализировать образование гидроксильных радикалов, индуцируя окислительный стресс и повреждение биомембран. Таким образом, существует объективная потребность в разработке новых безопасных и эффективных форм меди с улучшенными фармакокинетическими свойствами [6–12; 16].

Одним из перспективных направлений является создание тройных хелатных комплексов, в которых ион металла одновременно связан с биолигандами, повышающими его усвоение и снижающими токсичность. Аскорбиновая кислота способствует поддержанию меди в оптимальном валентном состоянии и образует транспортные формы, устойчивые в кислой среде желудка. Пиридоксин участвует в метаболизме аминокислот и может дополнительно модулировать ферментативные системы, зависящие от меди. Однако, несмотря на теоретическую обоснованность, тройной хелатный комплекс меди с витаминами С и В6 до настоящего времени не был подвергнут систематической доклинической фармако-токсикологической оценке [13].

Исходя из сказанного, актуальным и оправданным представляется исследование на лабораторных животных параметров острой и субхронической токсичности, кумулятивных свойств, а также аллергизирующего и местно-раздражающего действия указанного соединения. Это позволит обосновать перспективы его внедрения в медицинскую и ветеринарную практику [14–15].

Методология и методы исследования (Methods)

Экспериментальная база работы включала Лабораторию доклинических исследований (кафедра терапии и фармакологии ФГБОУ ВО «Ставропольский ГАУ») и ФГБОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет». Токсикологическая оценка тройного хелатного комплекса меди (далее – исследуемый препарат) проводилась в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Москва, 2005). Подготовка животных к эксперименту осуществлялась согласно ОФС «Испытание на токсичность» (ГФ XI), а в ходе работ соблюдались положения Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных целях, и требования приказа Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 [1; 2].

Для оценки острой пероральной токсичности было сформировано пять опытных групп беспородных белых крыс (по 10 особей в каждой). Препарат вводили однократно внутрижелудочно с помощью зонда в дозах 1000, 2500, 5000, 7500 и 10 000 мг/кг массы тела, тогда как животные контрольной группы получали эквивалентный объем водопроводной

воды. Процедура введения осуществлялась следующим образом: крысу фиксировали левой рукой за кожу спины, правой рукой большим и средним пальцами удерживали цилиндр шприца, а указательным пальцем оказывали давление на поршень. Голову животного запрокидывали назад, после чего зонд осторожно продвигали в пищевод по направлению вдоль верхнего неба; в случае попадания зонда в трахею, что распознавалось по нарушению дыхательного ритма, зонд незамедлительно извлекали. После достижения глубины желудка вещество вводили плавно в течение 15 секунд, затем зонд извлекали. Использованный зонд промывали 3-процентным раствором перекиси водорода, обрабатывали салфеткой, смоченной 70-процентным раствором этилового спирта, после чего промывали водой и высушивали. В случае развития асфиксии вследствие неправильного введения животное подлежало эвтаназии. Расчет среднесмертельной дозы (LD₅₀) проводили методом Миллера и Тейнтера, а оценку класса опасности выполняли согласно ГОСТ 32644-2014.

С целью оценки аллергизирующих свойств отобрали морских свинок массой 250–300 г, разделив их на 12 групп: 6 опытных и 6 контрольных, по 10 особей в каждой. Аллергизацию проводили путем ежедневного внутреннего введения исследуемого средства на протяжении 30 дней. Проверку сенсибилизирующего действия выполняли на 10-е, 15-е и 30-е сутки, используя глазные и носовые пробы, а также тест на опосредованную дегрануляцию тучных клеток. При глазной пробе одну каплю препарата наносили под верхнее веко правого глаза, тогда как в левый (контрольный) глаз капали физраствор. Оценку результата проводили спустя 15 минут (для выявления немедленной реакции), а также через 24 и 48 часов (для отсроченной гиперчувствительности). Назальная проба подразумевала введение двух капель лекарства в одну ноздрю. Положительным считали результат, если в интервале 10–20 минут наблюдались отек слизистой, чихание или жидкие выделения из носа. Для выполнения реакции не прямой дегрануляции тучных клеток животных усыпляли согласно Приложению А Европейской конвенции. Белым крысам инъецировали в брюшную полость 5 мл солевого раствора (температура 37 °C). Затем на протяжении 1–2 минут слегка массировали живот, после чего делали продольный разрез 1,5–2 см, переворачивали тушку разрезом вниз и собирали промывную жидкость из кишечных петель в пробирку с гепарином. Образцы помещали на обезжиренные стекла, предварительно обработанные 0,3-процентным спиртовым раствором нейтрального красного. К 0,03 мл взвеси тучных клеток добавляли 0,03 мл сыворотки крови опытного животного и 0,03 мл исследуемого препарата, после чего препараты инкубировали в течение 15

минут при 37 °С и микроскопировали при увеличении $\times 20$. Оценивали процент дегранулированных тучных клеток, реакцию считали положительной при превышении порога в 10 %.

Изучение раздражающего действия на конъюнктиву и кожу проводили на пяти опытных группах кроликов, по шесть особей в каждой, массой 2,8–3,0 кг и возрастом 1 год. Животные находились на карантине в течение 14 суток, после чего были переведены в экспериментальный зал вивария. Содержание осуществлялось в металлических клетках с сетчатым полом, кормление – полнорационным экструдированным комбикормом (ГОСТ Р 51849-2011), поение – водопроводной водой *ad libitum*. В ходе работы параметры среды оставались стабильными: воздух прогревался до 20–26 °С, а его влажность сохранялась на уровне 30–70 %. Проба на конъюнктиву подразумевала закапывание одной капли действующего вещества под верхнее веко правого глаза. В левый глаз аналогичным образом вводили стерильный физраствор. За реакцией следили по прошествии 15 минут, одного часа, суток, двух суток и трех суток. Для количественной оценки использовали шкалу: 0 баллов – отсутствие каких-либо проявлений; 1 балл – слабое покраснение слезного канала; 2 балла – краснота, затрагивающая слезный канал и белочную оболочку глаза по направлению к роговице; 3 балла – сильное покраснение всей конъюнктивы и склеры, возникновение зуда и гнойных выделений. При постановке эпикутанной пробы на выстриженный участок кожи наносили три капли препарата, а реакцию учитывали через 15 и 30 минут, а также через 24, 48 и 72 часа. Статистическую обработку результатов проводили с использованием параметрических методов, данные представлены как $M \pm m$.

Изучение кумулятивных свойств тройного хелатного комплекса меди осуществляли согласно методике Lim и соавторов. В первые 96 часов эксперимента исследуемое вещество вводилось интрагастрально в дозировке, эквивалентной 0,1 от показателя LD50. В последующие каждые четверо суток исходная доза возрастала в 1,5 раза. Процедуру многократного введения продолжали до момента, когда число выживших особей в лабораторной группе (изначально comprising 10 крыс) не снижалось до пяти или менее. Коэффициент кумуляции (C_{cum}) вычисляли как отношение медианной летальной дозы при n -кратном введении к аналогичному показателю при однократном введении. Градация кумулятивных свойств осуществлялась согласно следующей шкале: значение менее 1 интерпретировалось как сверхкумуляция; диапазон 1–2,2 соответствовал выраженной кумуляции; интервал 2,2–5 – умеренной кумуляции; показатель более 5 свидетельствовал о слабой кумуляции.

Для оценки параметров субхронической токсичности были сформированы три экспериментальные и одна контрольная когорты белых крыс, каждая из которых насчитывала 10 особей. Тестируемое соединение вводилось перорально посредством желудочного зонда ежедневно на протяжении 28 суток в дозах 600, 300 и 120 мг/кг. Продолжительность экспозиции определялась предполагаемым клиническим режимом дозирования и кумулятивными характеристиками вещества, тогда как выбор доз базировался на результатах предварительных исследований острой токсичности, данных о кумуляции, а также на вероятных максимальных суточных терапевтических дозах для будущих клинических испытаний. Целью введения максимальной дозировки являлось выявление потенциальных токсических эффектов либо летального исхода у части животных; минимальная доза приближалась к прогнозируемой терапевтической, а третья занимала промежуточное положение. На всем протяжении наблюдения осуществлялись ежедневный мониторинг клинического статуса подопытных животных, регистрация симптомов интоксикации, динамики массы тела (на нулевые, 14-е и 28-е сутки), а также учет возможных случаев гибели. Отбор образцов крови для гематологического и биохимического анализа производился трижды: до начала введения вещества (исходный уровень), по окончании 28-дневного курса введения и спустя 10-суточный период после последней аппликации. Параллельно проводилась патоморфологическая оценка и определялась динамика массы внутренних органов.

Результаты (Results)

Результаты изучения острой пероральной токсичности показали, что при однократном внутрижелудочном введении тройного хелатного комплекса меди беспородным белым крысам значение среднесмертельной дозы (LD50) составило 5796,0 мг/кг. Рассчитанные параметры токсичности: мг/кг, LD16 – 3226,2 мг/кг, LD84 – 8333,3 мг/кг, LD100 – 10 000,0 мг/кг, при этом стандартная ошибка LD50 составила $\pm 72,30$ мг/кг. На основании величины среднесмертельной дозы в соответствии с ГОСТ 32644-2014 разработанный тройной хелатный комплекс меди отнесен к IV классу опасности, что характеризует его как умеренно опасное вещество (рис. 1).

В ходе экспериментальных исследований было установлено, что показатели конъюнктивальной пробы у sensibilizированных морских свинок на всех этапах наблюдения статистически значимо не различались с соответствующими значениями в контрольной группе. При оценке состояния зрительного аппарата не отмечено сужения глазной щели, изменений сосудистого рисунка конъюнктивы или признаков ее гиперемии. Анализируемое средство не оказывало раздражающего воздействия на конъюнктивальную оболочку как непосред-

ственно после инстилляций, так и в отдаленные периоды наблюдения. Результаты назальной пробы продемонстрировали, что введение препарата как сенсibilизированным, так и интактным особям на 10, 15 и 30-е сутки не сопровождалось развитием гиперемии слизистой оболочки, чихательным рефлексом или усилением мукозной секреции, что позволило интерпретировать указанный тест как отрицательный. Параллельно при анализе реакции непрямой дегрануляции лаброцитов установлено, что доля дегранулированных клеток в экспериментальных группах не превышала 10 %. На 10-е сутки данный показатель составил $5,33 \pm 1,05$ % в опытной группе и $5,21 \pm 1,02$ % в контроле, на 15-е сутки – $5,10 \pm 0,92$ % и $5,08 \pm 1,00$ % соответственно, на 30-е сутки – $4,95 \pm 0,85$ % и $4,97 \pm 0,94$ % соответственно. Анализ сывороток крови сенсibilизированных морских свинок не обнаружил признаков аллергизации организма ни в одной из опытных групп. Совокупность полученных данных свидетельствует об отсутствии у тройного хелатного комплекса меди аллергенных свойств, а также раздражающего действия на конъюнктиву глаза и слизистые оболочки; кроме того, препарат не вызывает дегрануляции тучных клеток за пределами допустимых значений.

При визуальном осмотре состояния конъюнктивы, роговицы и век было установлено, что через 15 минут после инстилляций у большинства образцов отмечалась слабая гиперемия слезного протока в 1 балл, тогда как один из образцов вызывал умеренное покраснение в 2 балла. К 48–72 часам видимые реакции полностью исчезали, тогда как в контрольной группе какие-либо изменения на всех сроках наблюдения отсутствовали. При аппликации на кожу исследуемые образцы обуславливали незначительную и кратковременную гиперемию, полностью регрессировавшую в течение 24 часов.

Поведенческие реакции, аппетит и общее состояние животных на протяжении всего эксперимента оставались без изменений. Участки кожи после выстригания быстро покрывались молодой шерстью, при этом признаков воспаления, отека или некроза зафиксировано не было.

При оценке кумулятивных свойств тройного хелатного комплекса меди по методу Lim введение препарата начинали с дозы, составляющей 0,1 от ранее установленной среднесмертельной дозы (LD50), и каждые последующие четверо суток дозу увеличивали в полтора раза. На протяжении первых восьми суток гибель животных не наблюдалась, что свидетельствует об отсутствии острого токсического эффекта при многократном введении в указанных дозовых режимах. На интервале 9–12 суток, когда доза была увеличена до 0,22 от LD50, зафиксирована гибель одного животного из 10, что указывает на начало проявления токсического действия лишь при достижении определенного уровня накопления вещества. На заключительном этапе 13–14 суток при введении дозы, составляющей 0,33 от LD50, павших животных не было, однако, поскольку к этому моменту количество выживших особей не опустилось ниже критического уровня, введение препарата было прекращено в соответствии с методикой. Суммарная доза, полученная животными за период эксперимента, составила при пересчете 8640 мг/кг, а коэффициент кумуляции, рассчитанный как отношение этой суммарной дозы к величине LD50 (5796,0 мг/кг), равнялся 7,2. Полученное значение превышает пороговый уровень 5, что позволяет охарактеризовать исследуемый тройной хелатный комплекс меди как соединение со слабой кумуляцией. Это свидетельствует о низкой способности препарата к накоплению в организме при повторных введениях и, соответственно, о минимальном риске развития токсических эффектов, обусловленных кумуляцией.

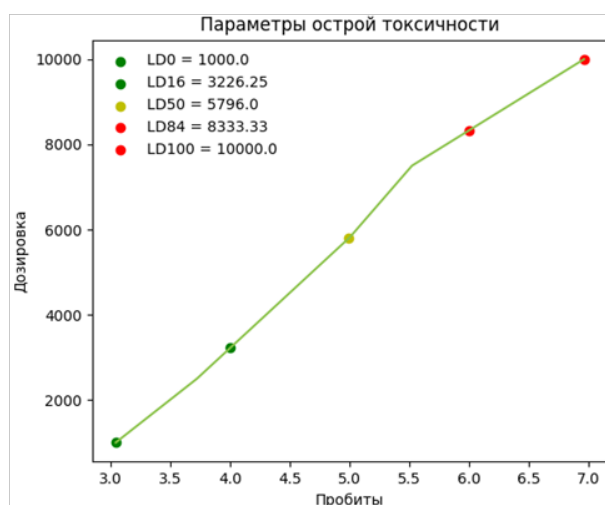


Рис. 1. Результаты определения острой токсичности тройного хелатного комплекса меди с аскорбиновой кислотой и пиридоксимом

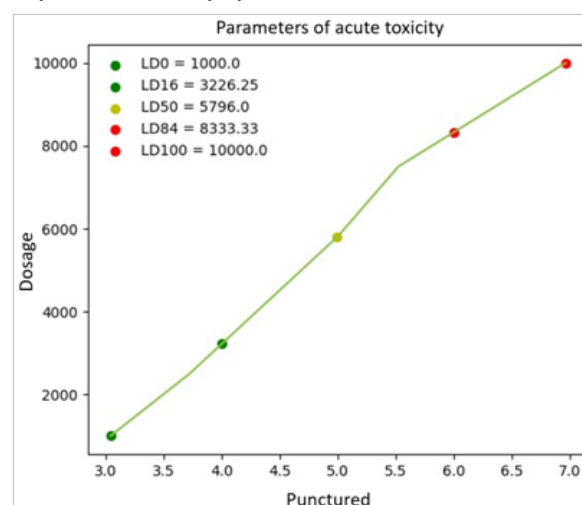


Fig. 1. Results of determining the acute toxicity of a triple chelate complex of copper with ascorbic acid and pyridoxine

В ходе 28-суточного эксперимента по изучению субхронической токсичности динамика массы тела белых крыс не выявила негативного влияния препарата. Исходные показатели массы тела на нулевые сутки во всех группах были сопоставимы и находились в пределах от 191,20 до 192,50 г. На 14-е сутки эксперимента наблюдалось незначительное увеличение массы тела во всех группах: значения составили от 198,50 г в контроле до 199,30 г в группе с максимальной дозой 600 мг/кг. К завершению исследования на 28-е сутки масса тела животных достигла в контрольной группе 207,00 г, а в опытных группах – от 207,20 до 207,80 г. На всех этапах наблюдения статистически достоверных различий между показателями массы тела животных в опытных группах, получавших препарат в разных дозировках, и контрольной группой выявлено не было, что указывает на отсутствие негативного влияния тройного хелатного комплекса меди на ростовые процессы.

Анализ гематологических показателей на 28-е сутки показал, что количество эритроцитов в опытных группах колебалось в пределах $7,48\text{--}7,55 \times 10^{12}/\text{л}$ при контрольном значении $7,52 \times 10^{12}/\text{л}$. Концентрация гемоглобина составила от 140,5 до 142,0 г/л при контроле 141,2 г/л. Число лейкоцитов варьировало от $7,50$ до $7,65 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – от $645,0$ до $652,0 \times 10^9/\text{л}$, что сопоставимо с контрольными значениями $7,58 \times 10^9/\text{л}$ и $650,0 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. Лимфоциты в лейкограмме составили в контрольной группе 80,5 %, в опытных группах – от 80,2 % до 80,9 %. Все приведенные значения сопровождаются стандартными ошибками среднего, и их близость к контрольным величинам свидетельствует об отсутствии статистически достоверных различий. Таким образом, многократное пероральное введение исследуемого хелатного комплекса меди во всем изученном диапазоне доз не оказывает токсического воздействия на систему крови.

Биохимический анализ сыворотки крови на 28-е сутки показал, что уровень общего белка в опытных группах колебался в пределах 58,8–59,5 г/л при контроле 59,2 г/л, альбуминов – 37,5–38,0 г/л при контроле 37,8 г/л. Активность аспартатаминотрансферазы составила в опытных группах 133,5–135,0 Е/л при контроле 134,2 Е/л, аланинаминотрансферазы – 38,8–39,5 Е/л при контроле 39,0 Е/л. Уровень мочевины находился в пределах 6,55–6,70 мМ/л при контроле 6,62 мМ/л, креатинина – 36,5–37,2 мкМ/л при контроле 36,9 мкМ/л. Отсутствие статистически значимых отклонений указывает на то, что исследуемый препарат даже в максимальной дозе не вызывает гепато- и нефротоксического действия.

При оценке коэффициентов массы внутренних органов на 28-е сутки значения для печени в опытных группах составили от 5,18 до 5,25 % при

контроле 5,22 %, для почек – от 0,79 до 0,83 % при контроле 0,81 %, для сердца – от 0,42 до 0,46 % при контроле 0,44 %, для легких – от 0,90 до 0,94 % при контроле 0,92 %. Ни в одной из дозовых групп не выявлено статистически достоверных отличий коэффициентов массы исследованных внутренних органов по сравнению с контрольной группой, что указывает на отсутствие гипертрофии или атрофии органов под влиянием длительного введения препарата. В результате изучения субхронической токсичности установлено, что тройной хелатный комплекс меди не оказывает влияния на поведенческие реакции животных, а при введении в дозах 600, 300 и 120 мг/кг не выявлено негативного воздействия на показатели крови и основные физиологические функции организма.

Обсуждение и выводы (Discussion and Conclusion)

Полученные в ходе доклинического исследования результаты свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности тройного хелатного комплекса меди с аскорбиновой кислотой и пиридоксином. Значение среднесмертельной дозы (LD50), составившее 5796,0 мг/кг, позволяет отнести соединение к IV классу опасности согласно ГОСТ 32644-2014, что сопоставимо с таковым для хелатных комплексов железа и других эссенциальных микроэлементов. Более высокий коэффициент кумуляции (7,2) по сравнению с железосодержащим аналогом (5,4) указывает на еще меньшую способность меди к накоплению в организме при повторных введениях, что может быть связано с особенностями метаболизма и выведения меди. Отсутствие алергизирующего действия, подтвержденное отрицательными результатами конъюнктивной, назальной проб и реакции непрямого дегрануляции тучных клеток, позволяет предположить, что витаминные компоненты (витамины С и В6) в составе хелатного комплекса не выступают в роли гаптенных и не сенсибилизируют организм. Местно-раздражающее действие ограничивалось слабой и быстро регрессирующей гиперемией, что характерно для большинства хелатных форм микроэлементов и не представляет клинической значимости. Показатели субхронической токсичности стабильны во всех дозовых режимах, а отсутствие достоверных изменений гематологических и биохимических маркеров, а также коэффициентов массы внутренних органов подтверждает отсутствие гепато-, нефро- и гематотоксического действия. Таким образом, тройной хелатный комплекс меди по основным параметрам безопасности не уступает, а по кумулятивным свойствам превосходит аналогичные соединения других эссенциальных микроэлементов.

На основании проведенных доклинических исследований тройного хелатного комплекса меди с аскорбиновой кислотой и пиридоксином можно сделать следующие выводы. Параметры острой

пероральной токсичности позволяют отнести данное соединение к IV классу опасности (умеренно опасные вещества) в соответствии с ГОСТ 32644-2014, значение LD50 составляет 5796,0 мг/кг. Кумулятивные свойства, оцененные по методу Lim, характеризуются коэффициентом кумуляции 7,2, что соответствует слабой кумуляции и низкому риску накопления препарата в организме. В условиях субхронического введения (28 суток, дозы 120, 300 и 600 мг/кг) препарат не вызывает гибели животных, не влияет на клинический статус, динамику массы тела, гематологические и биохимические показатели крови, а также коэффициенты массы внутренних

органов. Аллергизирующее действие полностью отсутствует, что подтверждено отрицательными результатами конъюнктивной и назальной проб, а также реакции не прямой дегрануляции тучных клеток. Местно-раздражающее действие на кожу и конъюнктиву ограничивается слабой кратковременной гиперемией, полностью исчезающей в течение 72 часов. Совокупность полученных данных позволяет рассматривать тройной хелатный комплекс меди с витаминами С и В6 как безопасное соединение, пригодное для дальнейшего углубленного доклинического изучения и разработки средств коррекции медьдефицитных состояний.

Библиографический список

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова. Москва: Гриф и К, 2012. 944 с.
2. Кастарнова Е. С., Оrobeц В. А., Синякова Е. И. Изучение параметров токсичности разработанного хитозанового сорбента // Ветеринария, зоотехния и биотехнологии. 2025. № 8. С. 75–83.
3. Wu M., Cui Y., Wang Y., et al. *In vitro* bioaccessibility of inorganic and organic copper in different diets // Poultry Science. 2024. Vol. 103, No. 11. Article number 104206. DOI: 10.1016/j.psj.2024.104206.
4. Ghassemi Nejad J., Ju M., Tasharofi S., et al. Worldwide research trends for chelates in animal science: a bibliometric analysis // Animals. 2023. Vol. 13, No. 14. Article number 2374. DOI: 10.3390/ani13142374.
5. Sizova E. A., Miroshnikov S. A., Lebedev S. V., et al. Chelate compounds and their use for correction of trace element deficiencies in livestock (review) // Veterinary Science Today. 2024. Vol. 13, No. 2. Pp. 136–142. DOI: 10.29326/2304-196X-2024-13-2-136-142.
6. Poursani E. M., Paray A. S., Mirebrahim S. E., et al. Copper chelation suppresses epithelial-mesenchymal transition by inhibition of canonical and non-canonical TGF- β signaling pathways in cancer // Cell & Bioscience. 2023. Vol. 13, No. 1. Article number 132. DOI: 10.1186/s13578-023-01083-7.
7. Zhang W., Li C., Liu Y., et al. Synergy effects of copper ion in doxorubicin-based chelate prodrug for cancer chemo-chemodynamic combination therapy // Drug Delivery. 2023. Vol. 30, No. 1. Article number 2219874. DOI: 10.1080/10717544.2023.2219874.
8. Zhu Y., Yang B., Li J., et al. TDMQ20 as a drug candidate for Wilson's disease: comparison with D-penicillamine, trientine, and tetrathiomolybdate // Pharmaceutics. 2025. Vol. 17, No. 9. Article number 1237. DOI: 10.3390/pharmaceutics17091237.
9. Vega-Granados K., Medina-Campos O. N., Pedraza-Chaverri J., et al. Hexyltrimethylammonium ion enhances potential copper-chelating properties of ammonium thiomolybdate in an *in vivo* zebrafish model // Archives of Biochemistry and Biophysics. 2024. Vol. 758. Article number 110077. DOI: 10.1016/j.abb.2024.110077.
10. Ambi A., Szabo I., Sándor K., et al. Evaluation of copper chelation therapy in a transgenic rat model of cerebral amyloid angiopathy // ACS Chemical Neuroscience. 2023. Vol. 14, No. 3. Pp. 378–388. DOI: 10.1021/acscchemneuro.2c00483.
11. Suttle N. F. Mineral nutrition of livestock. 5th ed. Wallingford: CABI; 2022. 685 p. DOI: 10.1079/9781789240924.0000.
12. Goff J.vP. Invited review: Mineral absorption mechanisms, roadblocks to bioavailability // Applied Animal Science. 2023. Vol. 39, No. 4. Pp. 235–247. DOI: 10.15232/aas.2023-02401.
13. Spears J. W., Kegley E. B. Organic trace minerals in ruminant nutrition // Animal Frontiers. 2022. Vol. 12, No. 6. Pp. 5–11. DOI: 10.1093/af/vfac064.
14. Hansen S. L., Ward A. K., Shafi B., et al. The role of copper in oxidative stress and inflammation in cattle // Journal of Animal Science. 2023. Vol. 101. Article number skad156. DOI: 10.1093/jas/skad156.
15. Girotto F., Zampieri R., Cattaruzza L., et al. Advances in chelate complexation for essential metal supplementation // Coordination Chemistry Reviews. 2024. Vol. 512. Article number 215876. DOI: 10.1016/j.ccr.2024.215876.
16. Zoroddu M. A., Aaseth J., Crisponi G., et al. The essential metals for humans: a comprehensive overview // Journal of Inorganic Biochemistry. 2022. Vol. 231. Article number 111791. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111791.

Об авторах:

Елена Сергеевна Кастарнова, кандидат биологических наук, доцент, научный сотрудник кафедры терапии и фармакологии, Ставропольский государственный аграрный университет, Ставрополь, Россия; ORCID 0000-0003-2843-2473, AuthorID 840166. E-mail: elena-kastarnova@mail.ru

Александр Викторович Блинов, кандидат технических наук, доцент, доцент департамента функциональных материалов и инженерного конструирования института перспективной инженерии, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия; ORCID 0000-0002-4701-8633, AuthorID 764369.

E-mail: blinov.a@mail.ru

Артем Владимирович Самоволов, ассистент кафедры технологии переработки нефти и промышленной экологии факультета нефтегазовой инженерии, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия; ORCID 0000-0001-5570-6201, AuthorID 1275735. E-mail: artem.samovolov@mail.ru

Зафар Абдулович Рехман, преподаватель департамента функциональных материалов и инженерного конструирования института перспективной инженерии, Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, Россия; ORCID 0000-0003-2809-4945, AuthorID 1175856. E-mail: zafarehman@yandex.ru

References

1. Mironov A. N. (ed.) *Guide to conducting preclinical studies of medicinal products*. Moscow: Grif and K, 2012. 944 p. (In Russ.)
2. Kastarnova E. S., Orobets V. A., Sinyakova E. I. Study of the toxicity parameters of the developed chitosan sorbent. *Veterinary, Zootechnics and Biotechnology*. 2025; 8: 75–83. DOI: 10.36871/vet.zoo.bio.202508109. (In Russ.)
3. Wu M., Cui Y., Wang Y., et al. *In vitro* bioaccessibility of inorganic and organic copper in different diets. *Poultry Science*. 2024; 103 (11): 104206. DOI: 10.1016/j.psj.2024.104206.
4. Ghassemi Nejad J., Ju M., Tasharofi S., et al. Worldwide research trends for chelates in animal science: a bibliometric analysis. *Animals*. 2023; 13 (14): 2374. DOI: 10.3390/ani13142374.
5. Sizova E. A., Miroshnikov S. A., Lebedev S. V., et al. Chelate compounds and their use for correction of trace element deficiencies in livestock (review). *Veterinary Science Today*. 2024; 13 (2): 136–142. DOI: 10.29326/2304-196X-2024-13-2-136-142.
6. Poursani E. M., Paray A. S., Mirebrahim S. E., et al. Copper chelation suppresses epithelial-mesenchymal transition by inhibition of canonical and non-canonical TGF- β signaling pathways in cancer. *Cell & Bioscience*. 2023; 13 (1): 132. DOI: 10.1186/s13578-023-01083-7.
7. Zhang W., Li C., Liu Y., et al. Synergy effects of copper ion in doxorubicin-based chelate pro-drug for cancer chemo-chemodynamic combination therapy. *Drug Delivery*. 2023; 30 (1): 2219874. DOI: 10.1080/10717544.2023.2219874.
8. Zhu Y., Yang B., Li J., et al. TDMQ20 as A Drug Candidate for Wilson's Disease: Comparison with D-Penicillamine, Trientine, and Tetrathiomolybdate. *Pharmaceutics*. 2025; 17 (9): 1237. DOI: 10.3390/pharmaceutics17091237.
9. Vega-Granados K., Medina-Campos O.N., Pedraza-Chaverri J., et al. Hexyltrimethylammonium ion enhances potential copper-chelating properties of ammonium thiomolybdate in an *in vivo* zebrafish model. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2024; 758: 110077. DOI: 10.1016/j.abb.2024.110077.
10. Ambi A., Szabo I., Sándor K., et al. Evaluation of copper chelation therapy in a transgenic rat model of cerebral amyloid angiopathy. *ACS Chemical Neuroscience*. 2023; 14 (3): 378–388. DOI: 10.1021/acscchemneuro.2c00483.
11. Suttle N. F. *Mineral Nutrition of Livestock*. 5th ed. Wallingford: CABI, 2022. 685 p. DOI: 10.1079/9781789240924.0000.
12. Goff J. P. Invited review: Mineral absorption mechanisms, roadblocks to bioavailability. *Applied Animal Science*. 2023; 39 (4): 235–247. DOI: 10.15232/aas.2023-02401.
13. Spears J. W., Kegley E. B. Organic trace minerals in ruminant nutrition. *Animal Frontiers*. 2022; 12 (6): 5–11. DOI: 10.1093/af/vfac064.
14. Hansen S. L., Ward A. K., Shafii B., et al. The role of copper in oxidative stress and inflammation in cattle. *Journal of Animal Science*. 2023; 101: 156. DOI: 10.1093/jas/skad156.
15. Girotto F., Zampieri R., Cattaruzza L., et al. Advances in chelate complexation for essential metal supplementation. *Coordination Chemistry Reviews*. 2024; 512: 215876. DOI: 10.1016/j.ccr.2024.215876.
16. Zoroddu M. A., Aaseth J., Crisponi G., et al. The essential metals for humans: a comprehensive overview. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2022; 231: 111791. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2022.111791.

Authors' information:

Elena S. Kastarnova, candidate of biological sciences, associate professor, researcher at the department of therapy and pharmacology, Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russia; ORCID 0000-0003-2843-2473, AuthorID 840166. *E-mail: elena-kastarnova@mail.ru*

Aleksandr V. Blinov, candidate of technical sciences, associate professor, associate professor at the department of functional materials and engineering design at the Institute of Advanced Engineering, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia; ORCID 0000-0002-4701-8633, AuthorID 764369. *E-mail: blinov.a@mail.ru*

Artem V. Samovolov, assistant of the department of oil processing technology and industrial ecology at the Faculty of Oil and Gas Engineering, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia; ORCID 0000-0001-5570-6201, AuthorID 1275735. *E-mail: artem.samovolov@mail.ru*

Zafar A. Rehman, lecturer of the department of functional materials and engineering design at the Institute of Advanced Engineering, North Caucasus Federal University, Stavropol, Russia; ORCID 0000-0003-2809-4945, AuthorID 1175856. *E-mail: zafarehman@yandex.ru*