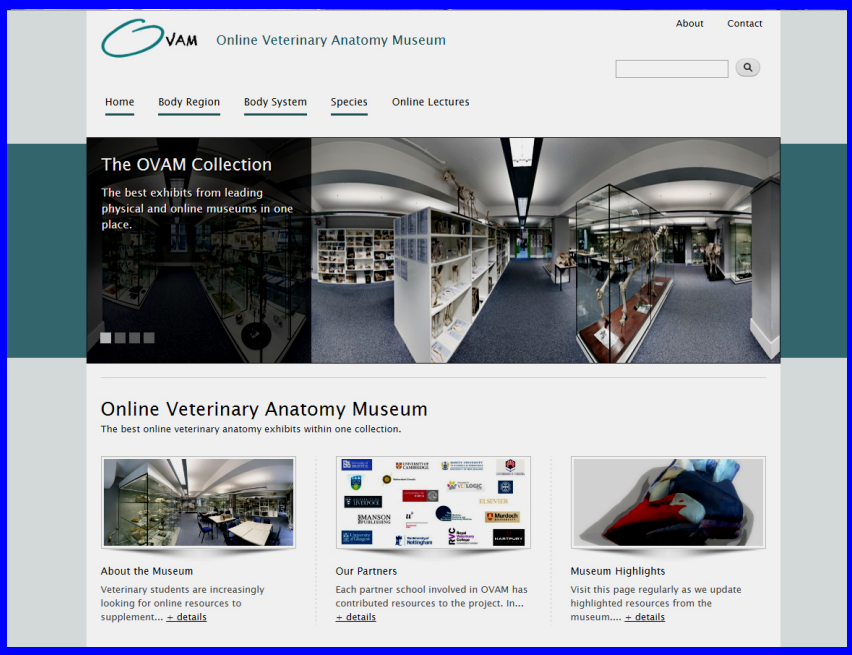
ISSN 2072-2419

№ 4

Международный вестник ветеринарии

INTERNATIONAL BULLETIN OF VETERINARY MEDICINE



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ- 2016

www.spbgavm.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Инфекционные болезни	• Дифференциальная патологоанатомическая диагностика болезней коз и овец в агрохозяйствах. *Балабанова В.И., Кудряшов А.А.*	**9**
	• Особенности болезней лососевых рыб при садковом выращивании. *Кузнецова Е.В.*	**15**
	• Применение иммуномодулирующих препаратов для терапии коров с генерализованными воспалительными процессами инфекционного генеза. *Тулева Н.П., Тулев Ю.В.*	**19**
Инвазионные болезни	• Морфология кожи коров, больных хориоптозом, при лечении гелем, содержащим нафталанскую обессмоленную нефть. *Гаврилова Н.А., Кудряшов А.А., Балабанова В.И.*	**25**
	• Бактерицидная активность крови при эймериидозах норок и на фоне специфической и иммунокорректирующей терапии. *Кузнецов Ю.В.*	**29**
Фармакология, токсикология, фармация	• Воздействие препарата аргумистин® на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта белых мышей. *Скриплёва Т.А., Кузьмин В.А., Иванов В.С., Лунегов А.М., Крутяков Ю.А.*	**35**
	• Токсикологическая оценка супрамолекулярного препарата никломек, полученного путем механохимической технологии. *Енгашева Е.С.*	**40**
	• Изучение положительных свойств новых лекарственных препаратов. *Барышев В.А., Глушкова О.С.*	**45**
	• Уровень содержания тяжелых металлов и радионуклидов в мясе и жире нерпы кольчатой, добываемой на территории Якутии. *Березкина М.М., Малтугуева М.Х.*	**49**
	• Изучение профилактических и терапевтических свойств геля повиаргола на модели кожномышечных ран у крыс. *Козлова И.В.*	**53**
	• Мониторинг и определение микотоксинов в комбикормах в Ленинградской области. *Головня Е.Я., Лунегова И.В., Свиридова А.В.*	**57**
Зоогигиена, санитария, кормление	• Зоогигиеническая оценка скармливания тыквенного жмыха телятам при стойловом их содержании. *Иванова И. В., Кузнецов А. Ф.*	**61**
	• Ветеринарно-санитарная экспертиза мяса куропаток верхоянского района. *Сидоров М.Н., Томашевская Е.П., Петрова Е.М.*	**64**
Акушерство, гинекология	• Влияние препарата «Маримикс 5:0» на минеральный обмен и воспроизводительную функцию высокопродуктивных коров. *Дорохова Я.Д., Племяшов К.В.*	**70**
Незаразные болезни	• Физиологические особенности спонтанной агрегации эритроцитов у телят молозивного питания. *Глаголева Т.И.*	**75**
Экспериментальная фармакология	• Оценка токсического действия некоторых носителей, используемых в доклинических исследованиях. *Авдеева О.И., Макарова М.Н., Кательникова А.Е., Симановская М.С.*	**79**
	• Характеристика микрофлоры кишечника у человека и лабораторных животных. *Макарова М.Н., Крышень К.Л., Алякринская А.А., Рыбакова А.В., Макаров В.Г.*	**86**

- Применение компьютерной томографии при изучении экспериментального инфаркта миокарда у крыс. *Мужикян А.А., Шедько В.В., Азарова М.С., Калатанова А.В., Макарова М.Н.* **94**
- Использование кроликов в доклинических исследованиях. *Рыбакова А.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г.* **102**
- Методические основы повышения квалификации для работы с лабораторными животными. Часть 2. *Уша Б. В., Луцай В.И., Концевая С.Ю., Фатеева Е.И.* **106**





ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.015.14

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ НОСИТЕЛЕЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Авдеева О.И. – к.фарм.н., Макарова М.Н. – д.м.н, Кательникова А.Е. – м.н.с, Симановская М.С. – м.н.с. (Санкт-Петербургский институт фармации)

Ключевые слова: носитель, *in vivo* токсикология, доклинические исследования, крысы, токсичность. **Key words:** excipient, in vivo toxicology, preclinical studies, rats, toxicity.

РЕФЕРАТ

В соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств, при исследовании токсичности фармакологических веществ не рекомендуется применение дополнительных растворителей. В противном случае в исследование необходимо вводить дополнительную группу — «кон-троль на растворитель», с целью исключения ошибок при обработке полученных данных.

В статье представлены результаты исследования токсических эффектов некоторых носителей лекарственных средств: масла подсолнечного и сиропа сахарного. В ходе исследования оценивали профили безопасности носителей в дозах, применяемых в доклинических исследованиях, при однократном и многократном внутрижелудочном введении (30 дней) аутбредным крысам обоего пола, в том числе неполовозрелым животным (сироп сахарный).

В качестве критериев оценки безопасности использовали оценку поведенческих реакций, общих биохимических и гематологических показателей крови, массовых коэффициентов внутренних органов с последующей гистологической оценкой органов в динамике.

По результатам исследования тестируемые носители оказали влияние на общее состояние и биохимические показатели крови животных. В частности увеличились уровень мочевины на фоне введения сиропа сахарного и активность трансаминаз и щелочной фосфатазы при 30 дневном введение масла подсолнечного. Установлено гепатотоксическое действие, как на фоне многократного введения подсолнечного масла, так и сиропа сахарного, в виде острого лобулярного гепатита, гепатомегалии, средне и мелкокапельной жировой дистрофии. Таким образом, профиль безопасности носителя может повлиять на токсикологические характеристики лекарственного средства, что необходимо учитывать при интерпретации результатов доклинических исследований. С целью дифференцировки токсических эффектов носителя и лекарственного средства является целесообразным включение в эксперимент группы животных, получающих носитель, наряду с интактной группой.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка лекарственной формы предусматривает решение целого ряда вопросов, в частности стабильности, биодоступности, создание комфортных условий приема, в том числе приемлемых органо-

лептических признаков.

Для получения растворов из веществ, нерастворимых в воде или трудно растворимых, с пролонгированным действием, с целью повышения стабильности и устранения гидролиза применяют неводные растворители. Наиболее часто на практике встречаются в качестве неводных носителей жирные масла растительного происхождения. Наиболее часто в фармацевтической технологии используют масла: миндальное, персиковое, абрикосовое, оливковое и подсолнечное. Качество этих масел регламентируется ГФ XII [3]. Основным достоинством жирных масел является то, что они фармацевтически индифферентны и безвредны в тех количествах, которые используются в лекарственных формах. Однако сведения об изучении безвредности высоких доз жирных масел, используемых для изучения токсических свойств препаратов в доклинических исследования, на наш взгляд, в литературе практически отсутствуют. В том числе отсутствуют сведения о токсических дозах при однократном и многократном введениях.

Основными лекарственными формами, в которых в качестве растворителя (носителя) используются жирные масла, являются капсулы и масляные растворы. Традиционно в связи с низкой растворимостью в воде и/или нестабильностью в водных растворах в таких лекарственных формах выпускают препараты жирорастворимых витаминов и витаминоподобных средств, многих гормональных средств, сердечных гликозидов и т.д.

Другим немаловажным аспектом являются органолептические показатели лекарственной формы, которые имеют определенное психологическое воздействие, способствующее повышению эффективности лекарственной терапии, особенно для детей и пожилых пациентов. Поэтому при изготовлении лекарственных препаратов прибегают к помощи корригентов, обеспечивающих удобство и комфортность лечения. Наибольшую проблему корригирование представляет в жидких пероральных лекарственных формах, в которых наряду с решением вопроса исправления вкуса, цвета, запаха, стоит и одновременное изучение влияния корригентов на различные стороны биологической активности, в том числе безопасности, и стабильности лекарственной формы в целом [1]. К таким востребованным корригированным лекарственным формам относятся сиропы.

Сиропами называют определенной концентрации растворы сахара в воде или в растворах лекарственных и ароматных веществ. Слово «сироп» происходит от арабских слов Siruph, Sirab и Schrab, обозначающих «напиток». Сахарные сиропы особенно часто применяли в XVII и XVIII веках; например, в Фармакопее Виртенберга (1771 г.) числится 90 сиропов. В последнее время применение их постепенно сокращается; так, в Фармакопее IX издания упоминается только восемь сиропов. Обычно водные сиропы содержат от 60 до 65% сахара. Такая концентрация сахара является наилучшей, поскольку в менее концентрированных растворах очень быстро развиваются микроорганизмы, вызывающие порчу сиропов. Для приготовления сиропов применяют наиболее чистый сорт сахара — рафинад, отвечающий требованиям Фармакопеи. Согласно литературным данным [12] $ЛД_{50}$ сахара при внутрижелудочном введении крысам 29700 мг/кг.

Спектр лекарственных средств, выпускаемых в виде сиропов достаточно широк, это антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, ноотропные средства, отхаркивающие средства, витамины и т.д.

В соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9] при исследовании токсичности фармакологических

веществ не реко-мендуется применение дополнительных растворителей. При необходимости их исполь-зования исследование должно быть дополнено еще одной изучаемой группой — «кон-троль на растворитель».

Целью нашего исследования явилось изучение токсических свойств некоторых носителей лекарственных веществ, в частности масла подсолнечного и сиропа простого при однократном и многократном внутрижелудочном введении аутбредным крысам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе проведенных исследований изучали следующие носители лекарственных веществ: масло подсолнечное, отвечающее требованиям ГФ XII, и сироп простой, приготовленный из сахара, отвечающего требованиям ГФ XII, в концентрации 64% (масса/объем). Эксперименты проводили на самцах и самках аутбредных крыс, носители вводили внутрижелудочно. Сироп сахарный тестировали на половозрелых и неполовозрелых животных, возраст неполовозрелых крыс составил 3 недели. Животных содержали в стандартных условиях вивария [5]. Масса половозрелых животных к моменту начала каждого эксперимента составляла 200 – 300 г., неполовозрелых – 60 – 80 г. Количество животных в каждом эксперименте достаточно для статистической обработки полученных данных и минимальным относительно биоэтических принципов.

С целью оценки токсичности при однократном введении носители животным вводили однократно, разбивая объем для введения на несколько порций. Токсичность масла подсолнечного изучали при введении максимально возможного объема при внутрижелудочном введении, который составил 100 г/кг [7, 9]. При выборе доз для изучения токсичности сиропа сахарного руководствовались данными литературы о средне-летальных дозах (ЛД50) сахара [12], изучали следующие дозы 25, 37,5 и 50 мл/кг (16, 24 и 32 г/кг по сахару). В каждой группе было по 5 крыс каждого пола.

В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении (субхроническая токсичность) объекты вводили многократно внутрижелудочно на протяжении 30-ти дней. Масло подсолнечное тестировали в дозах 5 и 25 г/кг, сироп сахарный в дозах 5 и 25 мл/кг (3,2 и 16 г/кг по сахару). В каждой группе было по 10 крыс каждого пола.

Путь введения носителей выбирали в соответствие с клиническим применением лекарственных форм на их основе (сиропы, капсулы, масляные растворы) – внутрижелудочным (аналог перорального).

В ходе экспериментов по изучению токсичности массу тела животных регистрировали непосредственно перед началом исследования, и далее еженедельно. Индивидуальное поведение каждой отдельной крысы изучали в тесте «Открытое поле» на 14-й день после однократного введения и в последний день многократного введения. В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении на 30-й день был произведен забор крови из хвостовой вены для анализа гематологических показателей.

Плановую эвтаназию проводили на 15 -й день исследования после однократного введения и через сутки после окончания многократного введения. Эвтаназию осуществляли помещением животных в CO_2-камеру, далее проводили некропсию с последующим макроскопическим анализом внутренних органов. Параллельно с этим проводили взвешивание внутренних органов с целью установления процентного соотношения массы каждого органа к массе тела данного животного. В экспериментах по изучению токсичности при многократном введении на 31-й день проводили забор крови из полостей сердца

для оценки биохимических показателей, а также забор органов для гистологического исследования. Для гистологической обработки ткани внутренних органов очищали, заливали в парафин, нарезали, окрашивали гематоксилином и эозином и микроскопировали.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения пакета статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Различия были определены при 0,05 уровне значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе изучения токсичности при однократном введении масла подсолнечного была установлена максимально переносимая доза для крыс, которая составила 100 г/кг. Клиническая картина интоксикации была выражена ярко, проявлялась значительным угнетением общего состояния, снижением двигательной активности в течение 24 часов после введения, взъерошенностью шерсти, жидким маслянистым стулом, отсутствием груминга. Состояние всех экспериментальных животных нормализовалось в течение 7-ми дней после введения.

Выявленная картина интоксикации была обусловлена обволакивающими свойствами растительных масел, а также несоразмерностью мощности ферментных систем организма и объемом введенного растительного масла, что привело к невозможности эмульгирования такого количества жиров, нарушению всасывания веществ, рефлекторному увеличению перистальтики кишечника [8, 13].

Максимально переносимая доза при однократном введении сиропа сахарного составила 50 мл/кг (32 г/кг по сахару). Картина интоксикации проявлялась спустя 10 мин после введения и выражалась в снижении активности крыс и появление диареи, еще через 5 минут регистрировали выраженное угнетение общего состояния животных. Угнетение сопровождалось полным отсутствием движения у крыс, в единичных случаях у животных отмечали периодически возникающие судороги, в виде дрожи. В течение суток наблюдали выраженную полидипсию. Общее состояние экспериментальных животных полностью нормализовалось к 3-му дню исследования. Отличий между группами половозрелых и неполовозрелых крыс не обнаружили.

Наблюдаемая картина интоксикации была обусловлена острой гипергликемией и увеличением осмотического давления в кишечнике [6, 10].

Оценка динамики массы тела показала, что животные, получившие однократно масло подсолнечное и сироп сахарный, в течение 7 дней после введения медленнее, чем интактные животные, набирали массу тела. Так, среднее увеличение массы тела в интактной группе составило 7%, в опытных группах не более 1-2%.

Параметры локомоторной активности и эмоционального статуса крыс через 14 дней после однократного введения были в норме.

Вскрытие животных спустя 14 дней после однократного введения масла подсолнечного и сиропа сахарного не показало наличия каких-либо остаточных явлений, связанных с перенесенной интоксикацией.

Многократное введение масла подсолнечного и сиропа сахарного в минимальных протестированных дозах не оказало токсического влияния на организм подопытных животных. Токсические эффекты были установлены на фоне введения носителей в максимальных дозах, причем преимущественно при введении сиропа сахарного.

При изучении токсичности многократного введения сиропа сахарного не было выявлено отличий между половозрелыми и неполовозрелыми животными.

Многократное (30 дней) внутрижелудочное введение масла подсолнечного в

Таблица 1

Токсические эффекты носителя – сироп сахарный в максимальной дозе, M±m, n=10

Показатели	Сироп сахарный в дозе 16 г/кг		
Индивидуальное поведение	Показатель	Контроль	Сироп
	Половозрелые самцы		
	Количество посещенных квадратов	18,2±1,1	9,7±0,9*
	Количество пристеночных стоек	8,0±0,5	2,3±0,3*
	Половозрелые самки		
	Количество посещенных квадратов	28,6±1,5	15,4±0,9*
	Количество пристеночных стоек	10,9±0,8	5,7±0,5*
	Неполовозрелые самцы		
	Количество посещенных квадратов	32,6±1,6	22,3±2,0*
	Количество пристеночных стоек	10,4±0,6	5,5±0,5*
	Неполовозрелые самки		
	Количество посещенных квадратов	33,1±1,9	21,5±1,7*
	Количество пристеночных стоек	11,2±0,9	6,3±0,7*
Динамика массы тела	Масса тела	Контроль	Сироп
	Половозрелые самцы		
	1-й день	243,6±5,1	246,7±6,1
	30-й день	297,3±5,9	267,4±6,3*
	Половозрелые самки		
	1-й день	231,3±5,4	234,0±5,3
	30-й день	267,5±4,8	242,0±4,3*
	Неполовозрелые самцы		
	1-й день	56,8±1,5	53,0±1,6
	30-й день	128,9±3,4	101,5±3,3*
	Неполовозрелые самки		
	1-й день	54,2±1,8	55,3±2,1
	30-й день	120,3±3,9	98,9±3,1*
Биохимические показатели	Показатель	Контроль	Сироп
	Половозрелые самцы		
	АСТ, Е/л	131,1±4,4	220,2±9,6*
	АЛТ, Е/л	55,5±3,2	82,4±4,6*
	Мочевина, мг/дл	46,8±2,1	61,5±2,0*
	Половозрелые самки		
	АСТ, Е/л	142,7±6,2	256,4±9,9*
	АЛТ, Е/л	55,9±3,8	91,5±4,9*
	Мочевина, мг/дл	45,0±1,9	67,1±1,6*
	Неполовозрелые самцы		
	АСТ, Е/л	141,2±5,9	210,8±8,3*
	АЛТ, Е/л	60,1±4,6	81,4±2,7*
	Мочевина, мг/дл	38,3±1,8	57,9±1,4*
	Неполовозрелые самки		
	АСТ, Е/л	141,6±3,9	217,1±5,9*
	АЛТ, Е/л	62,2±3,2	90,6±2,4*
	Мочевина, мг/дл	39,9±2,2	58,3±1,8*

	Показатель	Контроль	Сироп
Массовые коэффициенты органов, % от массы тела	Половозрелые самцы		
	Печень	3,83±0,16	4,94±0,19*
	Половозрелые самки		
	Печень	3,58±0,12	6,01±0,23*
	Неполовозрелые самцы		
	Печень	5,20±0,23	6,88±0,27*
	Неполовозрелые самки		
	Печень	5,31±0,18	7,05±0,26*

Примечания: 1 - * - p<0,05 -различия статистически значимы по сравнению с контрольными животными, (ANOVA, тест Тьюки); 2 - M±m – среднее ± стандартная ошибка среднего; 3 – n - количество животных в группе.

дозе 25 г/кг оказало умеренное гепатотоксическое действие, что сопоставимо с литературными данными [4, 8, 11, 13, 14], в частности в исследовании установлено увеличение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы на 20-30% и снижение уровня мочевины в крови на 20% [4]. Результаты биохимического анализа крови сопоставимы с результатами гистологического исследования, где был обнаружен острый лобулярный гепатит.

Спектр токсического воздействия сиропа сахарного в дозе 16 г/кг оказался более широким: угнетение общего состояния (снижение динамики массы тела), негативное действие на центральную нервную систему (угнетение поведения, снижение мышечного тонуса, снижение двигательной, локомоторной и исследовательской активности, умеренный отек мозга), печень (гепатомегалия, средне и мелкокапельная жировая дистрофия, увеличение активности трансаминаз) и функциональное состояние почек (повышение уровня мочевины) (таблица).

Полученные результаты сопоставимы с данными литературы о способности сахаров снижать рефлекторную возбудимость центральной нервной системы и когнитивные функции [6, 10]. Кроме того, все выявленные токсические эффекты являются характерными для хронической гипергликемии [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

Выявленные токсические эффекты больших объемов изученных носителей лекарственных средств (масла подсолнечного и сиропа сахарного), позволяют утверждать, что они не являются токсикологически индифферентными.

Профиль безопасности носителя может повлиять на токсикологические характеристики лекарственного средства, поэтому при выборе экспериментальных доз необходимо, учитывать сведения о токсических свойствах больших объемов носителя.

С целью дифференцировки токсических эффектов носителя и лекарственного средства в целом представляется целесообразным включение в эксперимент группы животных, получающих носитель, наряду с интактной группой.

Обнаруженное негативное влияние носителей необходимо учитывать при интерпретации результатов доклинических исследований.

Evaluation of certain toxic excipient used in nonclinical trials. Avdeeva O.I., Makarova M.N., Katelnikova A.E., Simanovskaya M.S.

ABSTRACT

In accordance with the guidelines for preclinical studies of the new medicines it is not recommended using of additional solvents, in the study of toxicity of pharmacological substances. Otherwise, it is necessary to include an additional group as the "control of solvent" in the experiment with the aim of

eliminating errors in data processing analyzing.

Toxicity study results of often used excipients sunflower oil and sugar syrup are discussed. Safety profile of these drug components was evaluated in outbred rats of both sexes (including immature for sugar syrup) by single and multiple intragastric administration.

Hematological and biochemical analysis, behavioral responses, the mass coefficients of internal organs with subsequent histological assessment were used as the criteria for evaluation.

It was shown that sunflower oil and sugar syrup may cause significant effects on animals behavior and biochemical indicators. In particular, after administration of sugar syrup increased levels of blood plasma urea, transaminases and alkaline phosphatase activities after 30 days administering of sunflower oil were observed. Hepatotoxic effects during administration of sunflower oil and sugar syrup were registered in the form of acute lobular hepatitis, hepatomegaly and fatty degeneration.

Thus, the safety profile of solvent can influence the toxicological characteristics of the drug. So it's recommended to include the «solvent» group in the experiment design with the aim of differentiation of the toxic effects of solvent and drug.

ЛИТЕРАТУРА

1.Андреева, И.Н. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания корригированных и трансдермальных лекарственных и парафармацевтических систем для коррекции процессов адаптации в организме: автореф. дис. на соиск. учен. степ. Д-ра фарм. Наук. (14.04.02)/ Ирина Николаевна Андреева; Волгоградский государственный медицинский университет. - Москва, 2000. – 42 с.

2.Балаболкин, М.И. Сахарный диабет. - Москва: Медицина, 1994. - 480 с.

3.Государственная фармакопея Российской Федерации. XII издание, часть 1. -Москва: Изд -во: «Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. - 704 с.

4.Гущина, С.В. Сравнительное токсикологическое изучение носителей для лекарственных средств, применяемых в доклинических исследованиях / С.В. Гущина, М.Н. Макарова // Международный вестник ветеринарии, 2015. - №. 3. - С. 92-96.

5.Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. - Санкт-Петербург, 2012. -48 с.

6.Schmidt E. This is your brain on sugar: UCLA study shows high-fructose diet sabotages learning, memory [Электронный ресурс]/ E. Schmidt. – Электрон. текстовые дан. – Лос-Анжелес: [б.и.], 15.05.2012. – Режим доступа: http://newsroom.ucla.edu/releases/this-is-your-brain-on-sugar-ucla-233992, свободный.

7.Макаренко, И.Е. Возможные пути и объемы введения лекарственных средств лабораторным животным / И.Е. Макаренко, О.И. Авдеева // Международный вестник ветеринарии. - 2013. - №. 3. - С. 78-84.

8.Обухова, Л.А. Растительные масла в питании. Сравнительный анализ [Электронный ресурс]/ Л.А. Обухова. – Электрон. текстовые дан. – Новосибирск: [б.и.], 2010. – Режим доступа: http://www.argo-shop.com.ua/article-9182.html, свободный.

9.Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. Часть первая. - Москва: Гриф и К, 2012. - 944 с.

10.Мищенко, Н. Сахарный диабет и головной мозг: взгляд невролога [Электронный ресурс]/ Н. Мищенко. – Электрон. текстовые дан. – Киев: [б.и.], 2011. – Режим доступа: http://www.health-ua.com/pics/pdf/ZU_2011_Nevro_2/46-47.pdf, свободный.

11.Gad S.C. Nonclinical Vehicle Use in Studies by Multiple Routes in Multiple Species/S.C. Gad// International Journal of Toxicology, 2006. - Vol. 25. - P. 499–521.

12.MSDS и $ЛД_{50}$ белый сахар [Электронный ресурс]. – Электрон. текстовые дан. – Сингапур, 2016. – Режим доступа: http://www.wilmar-international.com/wp-content/uploads/2013/07/MSDS-White-Sugar.pdf.

13.Puotinen C.J. Токсичность растительных масел [Электронный ресурс]/ C.J. Puotinen. – Электрон. текстовые дан. – Москва: [б.и.], 01.03.2013. – Режим доступа: http://ecoways.ru/ru/gde_vred_i_pochemu/eda/toxic_vegetable_oils.html, свободный.

14.Thackaberry E.A. Vehicle selection for nonclinical oral safety studies/E.A. Thackaberry// Expert Opin. Drug Metab. Toxicol, 2013. - Vol. 9. - №.12. - P. 1635-1646.