

питання и торговли. Адрес: ул. Клочковская, 333, г. Харьков, Украина, 61051. Тел.: (057) 349-45-91; e-mail: tov\_mito@hduht.in.ua.

**Golovko Nicolay**, PhD. Sc., Professor, Department of Commodities in customs, Kharkiv State University of Food Technology and Trade. Address: Str. Klochkivska, 333, Kharkov, Ukraine, 61051. Tel.: (057) 349-45-91; e-mail: tov\_mito@hduht.in.ua.

**Роговий Іван Станіславович**, канд. техн. наук, доц., кафедра технологій харчових виробництв і ресторанного господарства, Полтавський університет економіки і торгівлі. Адреса: вул. Коваля, 3, м. Полтава, Україна, 36003. Тел.: (05322) 2-48-60; e-mail: i\_rogovoy@ Rambler.ru.

**Роговой Иван Станиславович**, канд. техн. наук, доц., кафедра технологий пищевых производств и ресторанного хозяйства, Полтавский университет экономики и торговли. Адрес: ул. Коваля, 3, г. Полтава, Украина, 36003. Тел.: (05322) 2-48-60; e-mail: i\_rogovoy@ Rambler.ru.

**Rogovyi Ivan**, PhD. Sc., Associate Professor, Food Production Technology and restaurants, Poltava University of Economics and Trade. Address: Kovalya St., 3, Poltava, Ukraine, 36003. Tel.: (05322) 2-48-60; e-mail: i\_rogovoy@ Rambler.ru.

**Рогова Алла Леонідівна**, канд. екон. наук, доц., кафедра технологій харчових виробництв і ресторанного господарства, Полтавський університет економіки і торгівлі. Адреса: вул. Коваля, 3, м. Полтава, Україна, 36003. Тел.: (05322) 2-48-60.

**Роговая Алла Леонидовна**, канд. экон. наук, доц., кафедра технологий пищевых производств и ресторанного хозяйства, Полтавский университет экономики и торговли. Адрес: ул. Коваля, 3, г. Полтава, Украина, 36003. Тел.: (05322) 2-48-60.

**Rogovaya Alla**, PhD. Sc., Associate Professor, Food Production Technology and restaurants, Poltava University of Economics and Trade. Address: Kovalya St., 3, Poltava, Ukraine, 36003. Tel.: (05322) 2-48-60.

*Рекомендовано до публікації канд. техн. наук, доц. Н.В. Дібрівською, канд. техн. наук, доц. З.І. Кучерук.  
Отримано 15.03.2015. ХДУХТ, Харків.*

УДК 664:613.292+613.292:615.9

## **ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ ДОБАВКИ «СИВОСЕЛЕН ПЛЮС»**

**М.П. Головко, В.Г. Применко, Т.М. Головко**

*Досліджено вплив біологічно активної добавки «Сивоселен Плюс» на організм білих лінійних щурів. Розраховано параметри гострої токсичності*

---

© Головко М.П., Применко В.Г., Головко Т.М., 2015

добавки, а саме: показники летальних та ефективних доз, ступінь її безпечності. Доведено на практиці можливість створення органічних селеновмісних сполук на основі сироватки молока та селенату кальцію. Розроблено методику дозування добавки.

**Ключові слова:** біологічно активна добавка (БАД), селен, токсичність.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ «СИВОСЕЛЕН ПЛЮС»

**Н.П. Головки, В.Г. Применко, Т.Н. Головки**

*Исследовано влияние биологически активной добавки «Сивоселен Плюс» на организм белых линейных крыс. Рассчитаны параметры острой токсичности добавки, а именно: показатели летальных и эффективных доз, степень ее безопасности. Доказана на практике возможность создания органических селеносодержащих соединений на основе сыворотки молока и селената кальция. Разработана методика дозирования добавки.*

**Ключевые слова:** биологически активная добавка (БАД), селен, токсичность.

## DETERMINATION OF THE ACUTE TOXICITY PARAMETERS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ADDITIVE «SIVOSELEN PLUS»

**M. Golovko, V. Primenko, T. Golovko**

*The influence of dietary supplement «Sivoselen Plus» on the organism of linear white rats is investigated. The acute toxicity parameters of the additive (the effective and mortality dose rates, its security degree) are calculated using the Probit Analysis computer program. The solution of dietary supplement «Sivoselen Plus» was entered once a day at the amount of 0.7 to 6 ml per rat (it is the maximum allowable dose in terms of oral) that in equivalent to dose is from 4375 to 37500 mg/kg appropriately. The  $LD_{50}$  indicator of biologically active additive at introduction into the white rats' stomachs is 425.4636 mg/kg, the calculated value of  $LD_{16}$  is 122.9786 mg/kg,  $LD_{84}$  is 1471.9574 mg/kg and the  $LD_{99}$  is 7759.4101 mg/kg in recalculation on Selenium. Based on the data of the maximum available dose of biologically active additive «Sivoselen Plus» the graph, expressing the «dose-effect» dependence, is built. The additive toxicity class is 5<sup>th</sup> that testifies to its relative non-toxicity. The ability to create organic selenium-containing compounds based on the milk whey and calcium selenate is proved in practice. The technique of additive dispensing is developed.*

**Keywords:** biologically active additive (BAA), Selenium, toxicity.

**Постановка проблеми у загальному вигляді.** Більшість харчових добавок не мають харчового призначення та є інертними для

організму. Харчова добавка вважається безпечною, коли в ній відсутні гостра та хронічна токсичність, канцерогени, мутагени, тератогенні й гонадотоксичні властивості. Поняття безпеки обумовлює спосіб застосування харчової добавки. Вирішальне значення має добова кількість речовин, яка надходить до організму, й ряд інших чинників.

Одне з основних питань, що виникає за токсикологічних досліджень будь-якої речовини – це параметри її гострої токсичності, її потенціальна небезпека. Знання цих параметрів необхідне для встановлення ступеня небезпечності БАД, а також для подальших досліджень, де потрібні відомості щодо максимально переносимих доз. Отримана при цьому інформація про токсичні властивості нової харчової добавки необхідна для визначення коефіцієнта її токсичності: відношення дози, відповідної ЛД<sub>50</sub> (доза, за якої гине 50% досліджуваних тварин), до терапевтичної. Тому наукові дослідження, спрямовані на визначення параметрів гострої токсичності біологічно активної добавки «Сивоселен Плюс», є актуальними.

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** Питаннями застосування харчових добавок займається спеціалізована міжнародна організація «Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ із питань харчових добавок і контамінантів» (скорочено «JECFA»). В Україні ці питання розглядає Департамент Держсанепіднагляду МОЗ.

Основними документами, які регулюють застосування харчових добавок, є:

– СанПіН 2.3.2.1078-01 «Гігієнічні вимоги безпеки і харчової цінності харчових продуктів»; Додаток 7 «Харчові добавки, які не мають шкідливого впливу на здоров'я людини при використанні для виготовлення продуктів»;

– СанПіН 2.3.2.1293-03 «Гігієнічні вимоги щодо застосування харчових добавок».

Гігієнічне регламентування вмісту харчових добавок у продуктах і раціоні харчування людини здійснюється у декілька етапів, першочерговим із яких є проведення попереднього токсико-гігієнічного оцінювання добавки [1; 2].

Останнім часом ученими всього світу широко використовується комп'ютерне забезпечення з метою спрощення процесу статистичної обробки даних, отриманих експериментально [3]. Нами використовувався програмний пакет Probit Analysis для розрахунку параметрів гострої токсичності БАД «Сивоселен Плюс».

**Мета статті** – визначити параметри гострої токсичності біологічно активної добавки «Сивоселен Плюс».

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Найкращим методом вивчення є метод пробіт-аналізу Літчфілда і Вілкоксона

(*J.T. Litchfield, F. Wilcoxon*) [4], який увійшов у набір методів кількісної оцінки фармакологічного та токсикологічного ефекту.

Токсичність визначали наступними параметрами: максимально переносимою дозою ЛД<sub>0</sub>, середньою смертельною дозою ЛД<sub>50</sub>, також ЛД<sub>16</sub> і ЛД<sub>84</sub> для встановлення довірчих меж середньої смертельної дози ЛД<sub>50</sub> і ЛД<sub>100</sub> за допомогою пробіт-аналізу з використанням комп'ютерної програми Probit Analysis v.2.0.0.6.

Експеримент проводили на білих щурах із масою тіла 150...170 г (77 гол.) розведення віварію Дніпропетровської медичної академії МОЗ України. Тварини утримувалися в умовах віварію за температури 20...22° С і вологості повітря 40...60%. Утримання тварин та забезпечення кормами відповідало нормативним вимогам Міжнародної конвенції [5].

За тваринами спостерігали протягом двох тижнів, вивчаючи симптоми гострого експериментального отруєння. При цьому витримували їх на голодній дієті протягом 4...6 годин. БАД «Сивоселен Плюс» вводили перорально за допомогою металевого зонда з оливою на кінці.

Спостереження за тваринами проводили безперервно протягом першого дня після введення добавки «Сивоселен Плюс». У подальшому стан тварин визначали двічі на добу протягом 14 днів. Реєстрували загальний статус і поведінку тварин, стан нервово-м'язових і вегетативних функцій, шерстного покриву, поїдання корму, споживання води. Особливу увагу приділяли розвитку ознак токсикозу, оцінювали їх тяжкість, час одужання.

Розчин БАД «Сивоселен Плюс» вводили одноразово на добу в обсязі від 0,7 до 6 мл на пацюка (дози є гранично допустимими за обсягом для перорального введення), що у дозах становить відповідно від 4375 до 37500 мг/кг.

Таблиця 1

**Результати визначення параметрів гострої токсичності біологічно активної добавки  
«Сивоселен Плюс»**

№ гр.	Доза		Кількість щурів			Клінічна картина
			усього	із клінічним ефектом		
	мл/гол	мг/кг		відсутній	спостерігався	
1	0,7	4375	7	7	0	Відхилень від показників фізіологічної норми немає
2	1	6250	7	7	0	Відхилень від показників фізіологічної норми немає
3	1,5	9375	7	6	1	Відхилень від показників фізіологічної норми не відмітили. Один щур малорухомий
4	1,9	11875	7	6	1	В одного щура спостерігалося зниження активності
5	2,2	13750	7	5	2	У 2-х щурів виявили млявість, сонливість, пригнічення
6	3	18750	7	4	3	У 3-х щурів виявили млявість, сонливість, пригнічення
7	5	31250	7	5	2	Млявість, сонливість, ознаки пригнічення
8	6	37500	7	4	3	Майже у всіх щурів невелика млявість, сонливість, у 3-ох щурів більш сильне пригнічення
9	8	50000	7	3	4	Майже у всіх щурів пригнічення, у 4-ох щурів спостерігалося зниження активності й апетиту
10	9	56250	7	1	6	Майже у всіх щурів пригнічення, зниження життєдіяльних ознак і активності, висип на вухах у вигляді папілом
11	10	62500	7	0	7	У всіх щурів пригнічення, зниження життєдіяльних ознак і активності, висип на вухах і носі у вигляді папілом

*Результати дослідження.* Для визначення параметрів гострої токсичності препарат вводили білим щурам щодня натще у дозах, наведених в табл. 1.

Клінічна картина за введення БАД «Сивоселен Плюс» у шлунок білим щурам в токсичних і ефективних (не летальних) дозах розвивалася через 10...12 годин. Клінічні симптоми гострого отруєння білих щурів за перорального введення супроводжувалися нетривалим періодом збудження із посиленням рухової активності у більшості особин. Відзначалася агресивність.

За нетривалим періодом збудження розвивалося різко виражене пригнічення, стан глибокого сну. Слід зазначити, що жодна лабораторна тварина не загинула в ході експерименту. Щури лише відчували сильне токсичне отруєння через введення максимальних доз БАД (8...10 мл на одного щура).

Дані, отримані під час експерименту, обробляли за допомогою програмного забезпечення Probit Analysis v.2.0.0.6. У результаті отримали відомості щодо максимально переносимої (ефективної) дози – ЛД<sub>0</sub>, середньої смертельної (ефективної) дози ЛД<sub>50</sub>, також ЛД<sub>16</sub> і ЛД<sub>84</sub> для встановлення довірчих меж дози ЛД<sub>50</sub> (табл. 2 і 3).

Таблиця 2

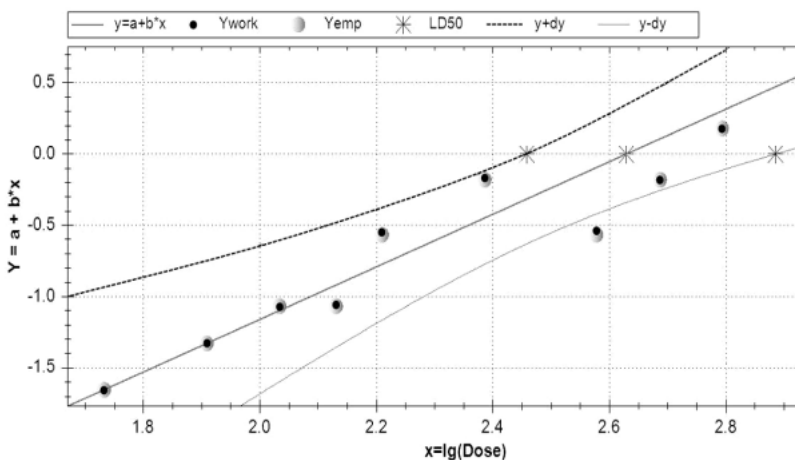
**Вихідні дані для визначення параметрів гострої токсичності біологічно активної добавки «Сивоселен Плюс» за допомогою ПЗ «Probit Analysis» (у перерахунку на Se)**

№ групи	Кількість щурів	Відгук, г	Частка від загальної кількості щурів, P <sub>emp</sub> (р)	Доза (d), мкг/мл
1	7	0	0,00%	54,00
2	7	0	0,00%	81,00
3	7	1	14,29%	108,00
4	7	1	14,29%	135,00
5	7	2	28,57%	162,00
6	7	3	42,86%	243,00
7	7	2	28,57%	378,00
8	7	3	42,86%	486,00
9	7	4	57,14%	628,00
10	7	6	85,71%	729,00
11	7	7	100,00%	945,00

Є всі необхідні дані (табл. 3) для побудови графіка, що виражає залежність «ефект-доза». По осі абсцис відкладають логарифми доз біологічно активної добавки, а по осі ординат – значення пробіт. Через знайдені точки проводять пряму лінію, яка шляхом інтерполяції дозволяє визначити ЛД<sub>50</sub> або, якщо це необхідно, будь-яку іншу дозу загибелі, наприклад ЛД<sub>95</sub> (рис.).

Таблиця 3  
**Результати визначення параметрів гострої токсичності БАД «Сивоселен Плюс» (у перерахунку на Se)**

Відсоток відгуку, (p%)	Доза Se (Dose), мкг/кг	Доза Se максимальна (D <sub>max</sub> ), мкг/кг	Доза Se мінімальна (D <sub>min</sub> ), мкг/кг
1,0%	23,3290	56,38211	2,2362
5,0%	54,6124	103,46356	10,8588
16,0%	122,9786	192,15692	47,1491
50,0%	425,4636	767,71051	287,1237
84,0%	1471,9574	6679,74418	802,8676
99,0%	7759,4101	147770,54189	2607,8759



**Рис. Обробка результатів досвіду за допомогою пробіт-аналізу (розрахунок ЛД<sub>50</sub> та приблизна оцінка ЛД<sub>95</sub>)**

На рисунку показано, що експериментальні точки пробіт збігаються повністю з розрахунковими. Це у свою чергу підтверджує 95%-ву достовірність інтервалів графіка.

Також був установлений ступінь небезпечності БАД «Сивоселен Плюс». Висновок про небезпечність підтверджують дані, наведені у табл. 4 [6]. Чим вище значення ЛД<sub>50</sub>, тим нижче гостра токсичність харчової та біологічно активної добавки. Спираючись на дані, відображені вище, можна сказати, що клас токсичності БАД «Сивоселен Плюс» 5-й, тобто добавка практично нетоксична.

Таблиця 4  
Токсичність речовин залежно від значення ЛД<sub>50</sub>

Клас токсичності	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Характеристика токсичності
1-й	Менше 5	Надзвичайно токсичні
2-й	5...49	Високотоксичні
3-й	50...499	Помірно токсичні
4-й	500...4999	Малотоксичні
5-й	Більше 5000	Практично нетоксичні

**Висновки.** Таким чином, ЛД<sub>50</sub> (або ЕД50) БАД «Сивоселен Плюс» під час введення у шлунок білих щурів склала 425,4636 мг/кг, розрахункові величини ЛД<sub>16</sub>=122,9786 мг/кг, ЛД<sub>84</sub>=1471,9574 мг/кг, а ЛД<sub>99</sub>=7759,4101 мг/кг в перерахунку на селен. Клас токсичності добавки 5-й, що свідчить про її відносну нетоксичність. Доведена на практиці можливість створення органічних селен-білкових сполук на основі сироватки молока й селената кальцію.

#### Список джерел інформації / References

1. Benko, I., Nagy, G., Tanczos, B., Ungvari, E., Sztrik, A., Eszenyi, P., Prokisch, J., Banfalvi, G. (2012), "Subacute toxicity of nano-Selenium compared to other Selenium species in mice", *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 31, No. 12, pp. 2812-2820.
2. Zhang, J., Spallholz, J.E. (2011), "Toxicity of Selenium compounds and nano-Selenium particles", *Handbook of Systems Toxicology*, No. 1, pp. 4245-4259.



3. Hermsen, S.A.B., Van den Brandhof, E.-J., Van der Ven, L.T.M., Piersma, A.H. (2011), "Relative embryotoxicity of two classes of chemicals in a modified zebrafish embryotoxicity test and comparison with their in vivo potencies", *Toxicology in Vitro*, No. 25, pp. 745-753.

4. Litchfield, J.T., jr., Wilcoxon, F. (1949), "A simplified method of evaluating dose-effect experiments", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 96, No. 2, pp. 99-113.

5. Международные правила работы с лабораторными животными при проведении доклинических испытаний / Т. Ю. Жармухамедова, С. Г. Семушина, И. А. Пахомова, М. С. Пименов, А. Н. Мурашев // Токсикологический вестник. – 2011. – № 4. – С. 2-8.

Zharmukhamedova, T., Semushina, S., Pakhomova, I., Pimenov, M., Murashev, A. (2011), "International rules for handling laboratory animals in conducting pre-clinical testing" ["Mezhdunarodnye pravila raboty s laboratornymi zhivotnymi pri provedenii doklinicheskikh ispytaniy"], *Toksikologicheskij vestnik*, No. 4, pp. 2-8.

6. Сирохман І. В. Товарознавство харчових продуктів функціонального призначення : [навч. пос. для студ. вищ. навч. закл.] / І. В. Сирохман, В. М. Загородня. – Київ : Центр учбової літератури, 2009. – 544 с.

Syrohman, I., Zavgorodnja, V. (2009), *Food commodity of functional purpose* [*Tovarovnavstvo harchovyh produktiv funktsional'nogo pryznachennja*], Center of educational literature, Kyiv, 544 p.

**Головко Микола Павлович**, д-р техн. наук, проф., кафедра товарознавства в митній справі, Харківський державний університет харчування та торгівлі. Адрес: вул. Клочківська, 333, м. Харків, Україна, 61051. Тел.: 0677183119; e-mail: tov\_mito@hduht.in.ua.

**Головко Николай Павлович**, д-р техн. наук, проф., кафедра товароведения в таможенном деле, Харьковский государственный университет питания и торговли. Адреса: ул. Клочковская, 333, г. Харьков, Украина, 61051. Тел.: 0677183119; e-mail: tov\_mito@hduht.in.ua.

**Golovko Mykola**, Doctor of Science (comparable to the academic degree of Doctor of Engineering in Food Technology, Dr.Sci.Tech.), Professor, Department of Commodity Research on Customs, Kharkov State University of Food Technology and Trade. Address: str. Klochkovsky, 333, Kharkov, Ukraine, 61051. Tel.: 0677183119; e-mail: tov\_mito@hduht.in.ua.

**Применко Владислав Геннадійович**, асп., кафедра товарознавства в митній справі, Харківський державний університет харчування та торгівлі. Адреса: вул. Клочківська, 333, м. Харків, Україна, 61051. Тел.: 0631608817; e-mail: vlad-primenko@yandex.ru.

**Применко Владислав Геннадьевич**, асп., кафедра товароведения в таможенном деле, Харьковский государственный университет питания и торговли. Адрес: ул. Клочковская, 333, г. Харьков, Украина, 61051. Тел.: 0631608817; e-mail: vlad-primenko@yandex.ru.

**Prymenko Vladyslav**, PhD student, Department of Commodity Research on Customs, Kharkov State University of Food Technology and Trade. Address: str.

Klochkovsky, 333, Kharkov, Ukraine, 61051. Tel.: 0631608817;  
e-mail: vlad-pnimenko@yandex.ru.

**Головко Тегяна Миколаївна**, канд. техн. наук, доц., кафедра товарознавства в митній справі, Харківський державний університет харчування та торгівлі. Адреса: вул. Клочківська, 333, м. Харків, Україна, 61051. Тел.: 0677096521; e-mail: golovko\_tn@mail.ru.

**Головко Татьяна Николаевна**, канд. техн. наук, доц., кафедра товароведения в таможенном деле, Харьковский государственный университет питания и торговли. Адрес: ул. Клочковская, 333, г. Харьков, Украина, 61051. Тел.: 0677096521; e-mail: golovko\_tn@mail.ru.

**Golovko Tetyana**, Candidate of Sciences (comparable to the academic degree of Doctor of Philosophy, Ph.D.), Associate Professor, Department of Commodity Research on Customs, Kharkov State University of Food Technology and Trade. Address: str. Klochkovsky, 333, Kharkov, Ukraine, 61051. Tel.: 0677096521; e-mail: golovko\_tn@mail.ru.

*Рекомендовано до публікації д-ром техн. наук, проф. В.М. Михайловим.  
Отримано 15.03.2015. ХДУХТ, Харків.*

УДК 519.8:637.521.473(083.12)

## **АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНОЇ ЦІННОСТІ НЕТРАДИЦІЙНИХ БОРОШНЯНИХ ВИРОБІВ**

**Ж.А. Крутовий, Г.В. Запаренко, В.О. Захаренко, А.О. Борисова**

*Проаналізовано узагальнену біологічну цінність білків у сукупності нетрадиційних борошняних виробів, створених для систем харчування лікувально-профілактичного призначення.*

**Ключові слова:** нетрадиційні борошняні вироби, узагальнена біологічна цінність білка, показник наближення до стандартного білка.

## **АНАЛИЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ НЕТРАДИЦИОННЫХ МУЧНЫХ ИЗДЕЛИЙ**

**Ж.А. Крутовой, А.В. Запаренко, В.А. Захаренко, А.А. Борисова**

*Проанализирована обобщенная биологическая ценность белков совокупности нетрадиционных мучных изделий, созданных для систем питания лечебно-профилактического назначения.*

**Ключевые слова:** нетрадиционные мучные изделия, обобщенная биологическая ценность белка, показатель приближения к стандартному белку.