

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЕТЕРИНАРНОГО ПРОТИВОПАЗИТАРНОГО ПРЕПАРАТА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ В ФОРМЕ РАСТВОРА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Арисова Г. Б.¹,
кандидат ветеринарных наук,
ведущий научный сотрудник научно-внедренческого отдела,
g.arisova@vniigis.ru

Аннотация

В данной статье изложены результаты исследований токсикологических характеристик лекарственного ветеринарного препарата пролонгированного действия «Неотерика Протекто сироп» на основе моксидектина в форме раствора для приема внутрь. Была изучена острая пероральная токсичность на белых мышах и белых крысах, в результате LD₅₀ препарата составила для мышей-самцов и для мышей-самок – 4300 мг/кг, для крыс-самцов – 3500 мг/кг, для крыс-самок – 5700 мг/кг, на основании этого установлено, что препарат относится к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные) согласно ГОСТу 12.1.007-76. Была исследована острая кожная токсичность и проведена оценка раздражающего действия препарата на белых крысах, для препарата установлен 4 класс опасности (вещества малоопасные) согласно ГОСТу 12.1.007-76. На белых крысах была изучена субхроническая токсичность доз 1/10, 1/20 и 1/50 от LD₅₀ препарата, установленной в остром опыте, при ежедневном применении в течение 5 суток. В результате установлено, что дозы 350, 175 и 70 мг/кг при ежедневном применении белым беспородным крысам в течение 5 суток являются недействующими.

Ключевые слова: моксидектин, токсичность, LD₅₀, мыши, крысы.

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28)

TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS OF A VETERINARY ANTI-PARASITIC PREPARATION WITH A PROLONGED ACTION IN THE FORM OF A SOLUTION FOR INTERNAL ADMISSION

Arisova G. B.¹,

Candidate of Veterinary Sciences,

Leading Research Associate of the Research and Development Department,
g.arisova@vniigis.ru

Abstract

This article presents the results of studies of the toxicological characteristics of a long-acting veterinary medicinal product "Neoterica Protecto Syrup" based on moxidectin in the form of an oral solution. Acute oral toxicity was studied in white mice and white rats. As a result, the LD₅₀ of the drug was 4300 mg/kg for male and female mice, 3500 mg/kg for male rats, and 5700 mg/kg for female rats, and on the basis of which it was established that the drug belongs to the 3rd hazard class (moderately hazardous substances) according to GOST 12.1.007-76. Acute cutaneous toxicity was investigated and the irritant effect of the drug on white rats was assessed, for the drug the 4th hazard class (low-hazard substances) was established according to GOST 12.1.007-76. The subchronic toxicity of doses of 1/10, 1/20 and 1/50 of the LD₅₀ of the drug, established in an acute experiment, with daily use for 5 days was studied in white rats. As a result, it was found that doses of 350, 175 and 70 mg/kg with daily use in white outbred rats for 5 days are inoperative.

Keywords: moxidectin, toxicity, LD₅₀, mice, rats.

Введение. Изучение общетоксических свойств препарата, в частности, исследование острой пероральной и субхронической токсичности, относится к обязательным доклиническим исследованиям фармакологического средства в рамках регистрации нового лекарственного препарата [4].

Препарат «Неотерика Протекто сироп» (организация-производитель АО «НПФ «Экопром») относится к группе противопаразитарных средств пролонгированного действия на основе моксидектина. Моксидектин – полусинтетическое соединение группы милбемицинов

¹ All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV" (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia)

(макроциклические лактоны), которое активно в отношении возбудителей арахноэнтомозов, личинок и имаго нематод, оказывает стимулирующее действие на выделение гамма-аминомасляной кислоты, повышает проницаемость мембран для ионов хлора, что подавляет электрическую активность нервных клеток, вызывая нарушение мышечной иннервации, паралич и гибель эктопаразитов и нематод.

Авторами (Арисов М.В. и др., 2016; Арисова Г.Б. и др., 2020; Степанова И.А. и др., 2020) были изучены токсикологические свойства препаратов на основе моксидектина и других фармацевтических субстанций, в результате которых препараты были отнесены к 4 классу опасности [1, 2, 5]. Однако, необходимо учитывать, что терапевтическая доза моксидектина в данных препаратах составляла 0,3 мг/кг, при этом в новом препарате пролонгированного действия терапевтическая доза моксидектина составляет 1,5 мг/кг. Соответственно, для определения характера повреждающего действия препарата необходимо провести обширную токсикологическую оценку лекарственного средства.

Цель работы – провести токсикологическую оценку ветеринарного противопаразитарного препарата пролонгированного действия «Неотерика Протекто сироп» на основе моксидектина.

Материалы и методы. Исследования по изучению токсикологических параметров препарата пролонгированного действия «Неотерика Протекто сироп» проводили на базе вивария ВНИИП – ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, г. Москва. Были подобраны экспериментальные животные для определения острой пероральной токсичности: 100 белых аутбредных мышей-самцов и самок, 54 особи белых аутбредных крыс-самцов и самок, для определения острой кожной токсичности с оценкой раздражающего действия 18 белых аутбредных крыс-самцов, для определения субхронической токсичности – 40 белых аутбредных крыс-самцов.

При изучении острой пероральной токсичности препарат вводили без разведения однократно мышам в дозах 1100; 2750; 5500 и 8250 мг/кг, на каждую дозу отбирали по 10 голов каждого пола животного. При изучении острой пероральной токсичности на крысах на каждую дозу использовали по 6 животных, при этом препарат вводили в дозах для самок – 3300; 5500; 7700 и 11 000 мг/кг; для самцов – 1100; 3300 и 5500 мг/кг, животные контрольных групп препарат не получали. В течение 14 суток проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных, гибелью и проявлением симптомов интоксикации.

Для изучения острой кожной токсичности на крысах было сформировано 2 опытные и 1 контрольная группы по 6 животных. Опытным животным в области спины на выбритый участок кожи площадью 6х6 см наносили препарат в дозах 5500 и 11 000 мг/кг, контрольным животным препарат не наносили, животных рассаживали в отдельные клетки во избежание слизывания препарата. В течение 14 суток вели наблюдения, учитывали прием корма и воды, поведение, реакцию на внешние и тактильные раздражители и т.п. В то же время проводили изучение раздражающего действия препарата, первичную реакцию кожи оценивали сразу после нанесения, а также через 15 минут, через 1, 3, 24, 48 и 72 часа, при этом оценивали состояние кожи, отмечали вероятность появления покраснения, отека, наличия трещин, кровоизлияний, сухой корки т.п.

Субхроническую токсичность препарата изучали на 40 белых аутбредных крысах-самцах, из которых были сформированы 3 опытные и 1 контрольная группы по 10 особей. Препарат вводили внутрижелудочно в дозах 350, 175 и 70 мг/кг по препарату (1/10, 1/20 и 1/50 от LD₅₀ соответственно) ежедневно в течение 5 суток с помощью автоматического дозатора, животные контрольной группы препарат не получали. Проводили контроль массы тела животных, на 6 сутки всех животных подвергали эвтаназии и отбирали пробы крови для определения гематологических и биохимических показателей.

Результаты исследований. При изучении острой пероральной токсичности основную гибель животных фиксировали в первые двое суток. Симптомы интоксикации у животных выражались в отказе от корма и воды, треморе, слабой реакции на внешние раздражители, животные зарывались в опилки. При патологоанатомическом вскрытии павших животных отмечали вздутие желудка, гиперемию слизистой оболочки, кровоизлияния в желудке и двенадцатиперстной кишке. Результаты внутрижелудочного введения испытуемого лекарственного препарата белым мышам и белым крысам обобщены в табл. 1.

Величина LD₅₀ препарата при внутрижелудочном введении мышам самкам и самцам составила 4300 (3246÷5354) мг/кг, крысам-самкам и самцам составила 5700 (3883÷7517) и 3500 (1934÷5066) мг/кг, и согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) лекарственный препарат относится к 3 классу опасности – умеренно опасные вещества.

Несмотря на то, что препарат рекомендован для перорального применения, с целью расширения токсикологической оценки данного

Таблица 1

**Результаты внутрижелудочного введения испытуемого
лекарственного препарата мышам и крысам обоего пола**

Доза, мг/кг	♀				♂			
	выжи- ло	пало	про- биты	% гибели	выжи- ло	пало	про- биты	% гибели
Мыши								
1100	10	0	3,04	0	10	0	3,04	0
2750	8	2	4,16	20	8	2	4,16	20
5500	2	8	5,84	80	2	8	5,84	80
8250	0	10	6,96	100	0	10	6,96	100
Крысы								
1100	-	-	-	-	6	0	3,27	0
3300	6	0	3,27	0	4	2	4,57	33,3
5500	3	3	5,0	66,6	0	6	6,73	100
7700	1	5	5,97	100	-	-	-	-
11 000	0	6	6,73	100	-	-	-	-

препарата и гарантии безопасности для работающего с ним персонала, оценивали параметры острого токсического действия на кожу при однократном нанесении. При накожном нанесении в дозах 5500 и 11 000 мг/кг гибели и признаков интоксикации не регистрировали за весь период наблюдений. Во время нанесения сиропа отмечено временное беспокойство животных, что является адекватной реакцией на нанесение чужеродного вещества. Необходимо отметить, что доза 11 000 мг/кг была максимально возможной для аппликации на кожу крыс, в связи с этим ограничивающим фактором LD_{50} будет превышать значение 11 000 мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат относится к 4 классу опасности при однократном нанесении на кожу. Сразу после аппликации и в дальнейшие периоды наблюдений какой-либо реакции кожи отмечено не было (оценка раздражающего действия – 0 баллов, согласно шкале [3]).

В результате изучения субхронической токсичности препарата на крысах было установлено, что у животных, получавших тестируемые дозы видимых отклонений в поведении и в общем состоянии от контрольной группы не отмечено. Объективная оценка токсических

свойств в формате настоящего опыта также включала определение гематологических и биохимических показателей крови крыс. После 5 суток ежедневного введения препарата в дозе 350 мг/кг уровень эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина у опытных животных находился в рамках референсных значений для данного вида: $6,94 \pm 0,47 \times 10^{12}/л$, $13,92 \pm 3,97 \times 10^9/л$ и $107,00 \pm 7,50$ г/л соответственно. Биохимические показатели крови опытных животных, получавших дозу 350 мг/кг, также статистически не отличались от данных контрольных животных и соответствовали нормальным значениям: количество общего белка составило $66,50 \pm 5,92$ г/л, общего билирубина – $2,70 \pm 0,40$ мкмоль/л, аланинаминотрансферазы – $48,80 \pm 4,06$ Ед/л, аспаратаминотрансферазы – $117,40 \pm 17,43$ Ед/л, креатинина – $41,40 \pm 5,99$ мкмоль/л. Гематологические и биохимические показатели опытных животных, получавших дозы 175 и 70 мг/кг также не выходили за пределы референсных значений.

Согласно полученным данным ключевые показатели крови, отражающие работу систем организма, не претерпели достоверных изменений после ежедневного применения препарата в течение 5 суток. Суммируя полученные результаты эксперимента, можно сделать однозначный вывод: дозы 350 (1/10 от LD_{50}), 175 (1/20 от LD_{50}) и 70 (1/50 от LD_{50}) мг/кг являются недействующими.

Заключение. В результате проведенных исследований токсикологических свойств препарата в виде раствора для приема внутрь на лабораторных животных было установлено, что препарат относится к 3 классу (умеренно опасные вещества) при пероральном применении. Отмечено, что препарат обладает видовой и половой чувствительностью, самцы крыс более чувствительны в сравнении с самками. При однократном нанесении на кожу крыс препарат относится к 4-му классу опасности (вещества малоопасные), кроме того, препарат не обладает раздражающим действием при однократном нанесении на неповрежденную кожу крыс.

В субхроническом опыте на крысах-самцах установлено, что дозы 350 (1/10 от LD_{50}) и 175 (1/20 от LD_{50}) и 70 (1/50 от LD_{50}) мг/кг являются недействующими.

Литература

1. Арисова Г.Б., Арисов М.В., Степанова И.А., Христенко В.В. Фармако-токсикологическая оценка противопаразитарного препарата для противопаразитарного препарата для собак и кошек «Гельминтал Мини сироп» // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 3. С. 90-98.

2. Арисов М.В., Смирнова Е.С. Фармако-токсикологическая оценка нового комплексного препарата «Гельминтал» (таблетки) на основе моксидектина и празиквантела // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2016. № 6. С. 84-89.
3. Методические указания к постановке по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе и рабочей зоне, 2196-80. Дата актуализации 01.01.2021.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией член-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева. 2 изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.
5. Stepanova I.A., Arisov M.V., Arisova G.B. Toxicity Assessment of a Multicomponent Antiparasitic Drug in Animals // *World's Veterinary Journal*. 2020. 10(2). pp. 207-215. <https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj27>

References

1. Arisova G.B., Arisov M.V., Stepanova I.A., Khristenko V.V. Pharmacotoxicological evaluation of an antiparasitic drug for an antiparasitic drug for dogs and cats "Helmintal Mini syrup". *Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14(3): 90-98. (In Russ.)
2. Arisov M.V., Smirnova E.S. Pharmacotoxicological evaluation of the new complex drug "Helmintal" (tablets) based on moxidectin and praziquantel. *Veterinary Medicine, Animal Science and Biotechnology*. 2016; 6: 84-89. (In Russ.)
3. Guidelines for the statement on the study of irritant properties and the substantiation of the maximum permissible concentrations of selectively acting irritating substances in the air and the working area, 2196-80. Update date 01/01/2021. (In Russ.)
4. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Under the general editorship of Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor Khabriev R.U. 2nd ed., Revised and additional. Moscow, JSC "Publishing House "Medicine", 2005. 832 p. (In Russ.)
5. Stepanova I.A., Arisov M.V., Arisova G.B. Toxicity Assessment of a Multicomponent Antiparasitic Drug in Animals. *World's Veterinary Journal*. 2020; 10(2): 207-215. <https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj27>