

Научная статья

УДК 619:615.065

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-193-202>

Острая и субхроническая токсичность многокомпонентных противопаразитарных препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс

Надежда Владимировна Махватова¹

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», Москва, Россия

¹ nadya.mahvatova@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3078-9335>

Аннотация

Цель исследований: изучение острой пероральной токсичности на мышах, острой накожной и субхронической токсичности на крысах многокомпонентных противопаразитарных препаратов Инсакар Тотал С Плюс (для собак) и Инсакар Тотал К Плюс (для кошек).

Материалы и методы. Токсичность препаратов изучали в сентябре-апреле 2020–2021 гг. на базе вивария ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Для определения острой пероральной токсичности использовали 80 белых беспородных мышей живой массой 20 г, из которых сформировали 7 опытных и одну контрольную группы. Препараты вводили однократно в разведении 1 : 3 с полиэтиленгликолем в виде раствора через внутрижелудочный зонд и автоматический дозатор. Животные контрольной группы были интактны. После однократного введения в течение 14 сут проводили наблюдение за физическим состоянием подопытных мышей; оценивали прирост массы тела, предполагаемые клинические симптомы отравления и возможную гибель. До и на 1, 3, 7, 11 и 14-е сутки опыта оценивали прирост массы тела мышей опытных и контрольной групп. Параметры токсичности рассчитывали по методам Першина, Миллера и Тейнтнера. В субхроническом опыте исследуемые препараты изучали на 80 беспородных белых крысах, разделенных на 6 подопытных и 2 контрольные группы. Крысам также выбривали шерстный покров в области спины. Раствор наносили на выстриженный участок кожи ежедневно один раз в сутки в течение 7 сут в дозах 1000 мг/кг (0,1 мл/100 г), 500 (0,05 мл/100 г) и 200 мг/кг (0,02 мл/100 г) массы животного. На 8-е сутки опыта из каждой группы по 5 крыс были подвержены эвтаназии; у них брали пробы крови и исследовали внутренние органы. На 21-е сутки опыта подвергали эвтаназии вторую часть животных для анализа показателей обратимости вероятных патологоанатомических изменений после длительного неоднократного нанесения препарата. Полученные результаты обработаны статистически.

Результаты и обсуждение. Полулетальная доза (ЛД₅₀) при пероральном введении мышам препарата для собак по Першину составила 2475, по методу Миллера и Тейнтнера – 2500±388 мг/кг. ЛД₅₀ препарата для кошек при введении в желудок мышам по методу Першина составила 2713, по методу Миллера и Тейнтнера – 2650±403 мг/кг (3-й класс опасности). ЛД₅₀ при нанесении на кожу крыс составила более 10 000 мг/кг (4-й класс опасности). При однократном нанесении на кожу крыс препараты обладают слабо раздражающим действием. В субхроническом опыте на крысах при ежедневном накожном нанесении препаратов в дозах 1000 мг/кг, 500 и 200 мг/кг негативного действия на общее состояние и гибели животных не отмечали в течение всего периода исследования. В гематологических и биохимических показателях крыс на 8-е сутки опыта у собак опытной группы, которым наносили препарат в дозе 200 мг/кг, отмечено увеличение содержания лимфоцитов до 83,40%, у контрольной группы – до 74,20%; повышение уровня глюкозы до 6,08±1,23 ммоль/л, у контрольной группы – до 4,82±0,70 ммоль/л; ЛДГ – до 766,00±264,19 Ед/л, в контроле – до 434,80±525,89 Ед/л.

Ключевые слова: Инсакар Тотал С Плюс, Инсакар Тотал К Плюс, моксидектин, пирипроксифен, имидаклоприд, празиквантел, крысы, мыши, острая токсичность, острая накожная токсичность, раздражающее действие, субхроническая токсичность



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Прозрачность финансовой деятельности: в представленных материалах или методах автор не имеет финансовой заинтересованности.

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Махvatова Н. В. Острая и субхроническая токсичность многокомпонентных противопаразитарных препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 2. С. 193–202.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-193-202>

© Махvatова Н. В., 2022

Original article

Acute and subchronic toxicity of multicomponent antiparasitic drugs Insacar Total C Plus, Insacar Total K Plus

Nadezhda V. Makhvatova¹

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”, Moscow, Russia

¹ nadya.mahvatova@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3078-9335>

Abstract

The purpose of the research is to study acute oral toxicity in mice, and acute dermal and subchronic toxicity in rats of multicomponent antiparasitic Insacar Total C Plus (for dogs) and Insacar Total K Plus (for cats).

Materials and methods. The toxicity of the drugs was studied in September–April 2020–2021 at the premises of the VNIIP – FSC VIEV Vivarium. To determine acute oral toxicity, 80 outbred mice weighing 20 g were used, of which 7 test and one control group were formed. The drugs were administered once in a 1 : 3 dilution with polyethylene glycol as a solution through an intragastric tube and an automatic controller. The control animals were intact. After a single administration, the physical condition of the test mice was monitored within 14 days; weight gain, expected clinical toxicity symptoms and possible death were assessed. Before and on days 1, 3, 7, 11 and 14 of the experiment, the test and control mice’s weight gain were evaluated. The toxicity parameters were calculated by the methods of Pershin, Miller and Taintner. In a subchronic experiment, the study drugs were tested on 80 outbred white rats divided into 6 test and 2 control groups. The rats’ coat was also shaved on the back. The solution was applied to the shaved skin area once a day for 7 days at doses of 1,000 mg/kg (0.1 mL/100 g), 500 mg/kg (0.05 mL/100 g) and 200 mg/kg (0.02 mL/100 g) of the animal weight. On day 8 of the experiment, 5 rats from each group were euthanized; their blood samples were taken, and the internal organs were examined. On day 21 of the experiment, the second part of the animals was euthanized to analyze the reversibility of potential pathoanatomical changes after prolonged repeated application of the drug. The results were processed statistically.

Results and discussion. The half-lethal dose (LD_{50}) after oral administration of the drug for dogs to the mice was 2,475 by the Pershin method, and $2,500 \pm 388$ mg/kg by the Miller and Taintner method. LD_{50} of the drug for cats when administered into the mice’s stomach was 2,713 by the Pershin method, and $2,650 \pm 403$ mg/kg by the Miller and Taintner method (hazard class 3). LD_{50} when applied to the rats’ skin was more than 10,000 mg/kg (hazard class 4). When applied once to the rats’ skin, the drugs had a slightly irritating effect. In subchronic experiment on the rats with daily drug application on their skin at doses of 1,000 mg/kg, 500 and 200 mg/kg, no negative effects on the general condition or death of the animals were observed during the entire study. Hematological and biochemical parameters of the test rats that were treated with the drug for dogs at a dose of 200 mg/kg, an increased content of lymphocytes up to 83.40% was observed on day 8 of the experiment, and up to 74.20 % in the control; and an increased glucose level up to 6.08 ± 1.23 mmol/L, and up to 4.82 ± 0.70 mmol/L in the control; LDH was up to 766.00 ± 264.19 U/L, and up to 434.80 ± 525.89 U/L in the control.

Keywords: Insacar Total C Plus, Insacar Total K Plus, moxidectin, pyriproxyfen, imidocloprid, praziquantel, rats, mice, acute toxicity, acute dermal toxicity, irritant effect, subchronic toxicity

Financial Disclosure: the author has no financial interest in the presented materials or methods.

There is no conflict of interests

For citation: Makhvatova N. V. Acute and subchronic toxicity of multicomponent antiparasitic drugs Insacar Total C Plus and Insacar Total K Plus. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16(2): 193–202. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-193-202>

© Makhvatova N. V., 2022

Введение

Паразитозы у плотоядных животных распространены повсеместно. В настоящее время паразитарные болезни являются существенной проблемой как для владельцев собак и кошек, так и для ветеринарных врачей.

Ветеринарные препараты, содержащие в комплексе несколько активных компонентов с разным механизмом действия, с каждым годом приобретают особую важность и большой интерес у потребителей и ветеринарных врачей. Это связано с тем, что комплексные препараты, содержащие разные действующие вещества, обеспечивают лучшую защиту против наружных и внутренних паразитов. Также, разработка новых комплексных препаратов объясняется тем, что у возбудителей паразитозов вырабатывается резистентность к ранее используемым препаратам с одним активным компонентом, в связи с этим снижаются защитные свойства при их длительном использовании.

Ветеринарные препараты должны обладать широким спектром действия на паразитов разных видов, как внутренних, так и внешних, обеспечивать длительный эффект, должны быть удобны в применении как для владельцев животных в домашних условиях, так и для ветеринарных врачей [3, 4].

Препараты Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс представляют собой многокомпонентные лекарственные средства, содержащие в своем составе активные действующие вещества — моксидектин, празиквантел, имидоклоприд и пирипроксифен.

Реакции и ответ организма животного, которые впоследствии могут возникать под воздействием и влиянием компонентов изучаемого лекарственного средства, необходимо учитывать при создании и изучении новых препаратов для ветеринарного применения. Только после анализа количественной и качественной оценки фармако-токсикологических свойств новых препаратов возможно их применение и внедрение в ветеринарную практику.

Цель наших исследований – провести доклинические исследования новых многокомпонентных препаратов для собак и кошек: изучить острую пероральную токсичность на мышах, острую накожную токсичность и субхроническую токсичность на крысах.

Материалы и методы

Токсичность препаратов для собак и для кошек Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс изучали в сентябре-апреле 2020-2021 гг. на базе вивария ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН.

Для определения острой пероральной токсичности использовали 80 белых беспородных мышей живой массой 20 г, из которых сформировали 7 опытных и одну контрольную группы ($n = 10$). Условия содержания у всех грызунов были аналогичными [6].

Субстанции входящих в комплекс препаратов вызывают летальный эффект у мышей после введения в желудок через 15 мин.; происходит ожог слизистой оболочки пищевода и желудка, гиперемия и изъязвление слизистой оболочки. В связи с этим, препараты вводили однократно в разведении 1 : 3 с полиэтиленгликолем (ПЭГ 400) в виде раствора через внутрижелудочный зонд и автоматический дозатор с переменными объемами дозирования 10–100 мкл [9, 12]. В таблице 1 приведены дозы препаратов.

На мышах были испытаны дозы в разведении 1 : 3 с ПЭГ 400. Животные контрольной группы были интактными.

После однократного введения в течение 14 сут оценивали результаты и проводили наблюдение за физическим состоянием всех мышей; оценивали прирост массы тела, предполагаемые клинические симптомы отравления и возможную гибель. До и на 1, 3, 7, 11 и 14-е сутки опыта проводили оценку прироста массы тела мышей опытных и контрольной групп. Параметры токсичности рассчитывали по методам Першина, Миллера и Тейнтнера [14].

Таблица 1 [Table 1]

Дозы препаратов, вводимых мышам, в опыте определения острой пероральной токсичности (n = 10)
[Dosage of drugs administered to mice in the experiment of determining acute oral toxicity (n = 10)]

Номер группы [Group number]	Доза Инсакара Тотал С Плюс [Dose of Insakar Total C Plus]	
	мг/кг [mg/kg]	мл/100 г [ml/100 g]
1	1750	17,5
2	2500	25
3	3500	30
	Доза Инсакара Тотал К Плюс [Dose of Insakar Total K Plus]	
	мг/кг [mg/kg]	мл/100 г [ml/100 g]
4	1750	17,5
5	2500	25
6	3500	30
7	4000	40
8 Контроль интактный [The control is intact]	-	-

Для изучения свойств острой кожной токсичности были сформированы 4 опытные группы белых беспородных крыс-самцов средней массой тела 237 г по 6 гол. в каждой. Пятая группа из 6 крыс служила чистым контролем и на них препарат не применяли. Крысам машинкой для стрижки выбривали шерстный покров размером 5 x 5 см в области спины [5, 8]. Опытным крысам препараты на выстриженный участок кожи наносили однократно без разбавления в дозах 5000 мг/кг (0,5 мл/100 г) и 10000 мг/кг (1,0 мл/100 г) массы

животного (табл. 2). Чтобы не допустить слизывания другими крысами и самоотравления после аппликации средств, крыс изолировали в отдельные боксы на 15 мин., что обеспечило полное впитывание препарата. В течение 14 сут вели мониторинг за клиническим состоянием животных, их массой тела, признаками местной кожной реакции, предполагаемой гибелью, а также появлением симптомов интоксикации [1, 13].

Острое токсическое действие и местно-раздражающий эффект препаратов определяли по специально отведенному временному интервалу и по первоначальной реакции эпидермиса. Клинические изменения кожи и наружных покровов отмечали непосредственно после аппликации препаратов и далее через 30 мин., 1 ч, 3, 24, 48 и 72 ч. При осмотре оценивали общее

состояние кожного покрова, его целостность, сухость/влажность, наличие чешуек, изъязвлений, корочкообразования, проявление признаков гиперемии, уплотнений и кровоизлияний. Оценку проводили в баллах [10].

В субхроническом опыте для установления токсичности исследуемые препараты изучали на 80 беспородных белых крысах массой тела 180 г, разделенных на 6 подопытных и 2 контрольные группы по 10 гол. в каждой [1]. Крысам также выбривали шерстный покров размером 5 x 5 см в области спины. Раствор наносили без разбав-

ления на выстриженный участок кожи ежедневно один раз в сутки в течение 7 сут с использованием медицинского шприца без иглы и механической пипетки в дозах 1000 мг/кг (0,1 мл/100 г), 500 (0,05 мл/100 г) и 200 мг/кг (0,02 мл/100 г) массы животного (табл. 3) и изолировали на 15 мин.

На 8-е сутки опыта из каждой группы по 5 крыс были подвержены эвтаназии; у них брали пробы крови и исследовали внутренние органы.

Через 14 сут после последнего нанесения препаратов (21-е сутки опыта) подвергали эвтаназии вторую часть животных для анализа показателей обратимости вероятных патологоанато-

Таблица 2 [Table 2]

Дозы препаратов, вводимых крысам, при изучении параметров острой кожной токсичности
[Doses of drugs administered to rats in the study of parameters of acute cutaneous toxicity]

Номер группы [Group number]	Доза Инсакара Тотал С Плюс [Dose of Insakar Total C Plus]	
	мг/кг [mg/kg]	мл/100 г [ml/100 g]
1	5000	0,5
2	10000	1,0
	Доза Инсакара Тотал К Плюс [Dose of Insakar Total K Plus]	
	мг/кг [mg/kg]	мл/100 г [ml/100 g]
3	5000	0,5
4	10000	1,0
5 Контроль интактный [The control is intact]	-	-

Таблица 3 [Table 3]

Дозы препаратов, вводимых крысам, в субхроническом опыте
[Dosage of drugs administered to rats in a subchronic experiment]

Номер группы [Group number]	Доза Инсакара Тотал С Плюс [Dose of Insakar Total C Plus]	
	мг/кг [mg/kg]	мл/100 г [ml/100 g]
1	1000	0,1
2	500	0,05
3	200	0,02
Доза Инсакара Тотал К Плюс [Dose of Insakar Total K Plus]		
	мг/кг [mg/kg]	мл/100 г [ml/100 g]
4	200	0,1
5	500	0,05
6	1000	0,02
7 Контроль интактный [The control is intact]	-	-

мических изменений после длительного неоднократного нанесения препарата [2, 11–13].

Выбранные дозы кратны 1/10; 1/20 и 1/50 от ЛД₅₀, установленной в опыте определения острой кожной токсичности.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критерия Стьюдента (программа Microsoft Excel, «Student-200»).

Результаты и обсуждение

Острая пероральная токсичность. Доза 800 мг/кг вызывала гибель всех особей на этапах подбора доз. В чистом виде установлена ЛД₁₀₀ препаратов – 800 мг/кг, что соответствует 80 мкл/10 г. В таблице 4 приведены показатели острой пероральной токсичности препаратов.

ЛД₅₀ препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс, рассчитанная по мето-

ду Першина, составила соответственно 2475 и 2713 мг/кг.

ЛД₅₀ препаратов для собак и для кошек, вычисленная по методу Миллера и Тейнтнера, составила соответственно 2500 и 2650 мг/кг.

Таким образом, в соответствии с общепринятой гигиенической классификацией (ГОСТ 12.1.007-76), препараты для собак и для кошек относятся к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества).

Острая токсичность при кожном нанесении. При кожном нанесении белым беспородным крысам ЛД₅₀ препаратов для собак и для кошек составила более 10000 мг/кг. В соответствии с общепринятой гигиенической классификацией (ГОСТ 12.1.007-76), препараты относятся к 4 классу опасности (малоопасные вещества) [7].

Раздражающее действие при однократном нанесении на кожу. На 7 и 9-е сутки опыта у некоторых крыс после применения препарата для собак в дозе 1 мл/100 г фиксировали выраженное раздражающее действие: зуд, гиперемия кожи в области головы, губ, брылей, переносицы (табл. 5) [10].

Как следует из приведенных в таблице данных, лекарственные препараты для собак и для кошек вызывают незначительные кожные изменения при однократном нанесении в первые часы их применения в тестируемых дозах. Согласно полученным результатам, данные препараты обладают слабо раздражающим действием с данными по шкале в 1 балл [10, 14].

Субхроническая токсичность. Масса тела подопытных крыс в течение опыта существенно не изменялась. При патологоанатомическом вскрытии на 8 и 21-е сутки опыта

Таблица 4 [Table 4]

Параметры острой пероральной токсичности препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс (мг/кг), рассчитанные методом Миллера и Тейнтнера
[Parameters of acute oral toxicity of Insakar Total C Plus and Insakar Total K Plus (mg/kg), calculated by the Miller and Teintner method]

Препарат [Drug]	ЛД0	ЛД16	ЛД50	ЛД84	ЛД100
Инсакар Тотал С Плюс [Insakar Total C Plus]	1750	2100	2500 (2112 ÷ 2888)	2950	3500
Инсакар Тотал К Плюс [Insakar Total K Plus]	1750	2000	2650 (2247 ÷ 3053)	3300	4000

Таблица 5 [Table 5]

Показатели местно-раздражающего действия препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс
[Indices of the local irritating action of Insakar Total S Plus and Insakar Total K Plus]

Принцип оценки раздражающего действия на кожу [Principle for evaluating the irritant effect on the skin]	Наличие или отсутствие симптомов (+/-) [Presence or absence of symptoms (+/-)]				
	Инсакар Тотал С Плюс [Insakar Total C Plus]		Инсакар Тотал К Плюс [Insakar Total K Plus]		Контроль [Control]
	5000 мг/кг	10000 мг/кг	5000 мг/кг	10000 мг/кг	
Эритема/гиперемия [Erythema/hyperemia]	+	+	+	+	-
Увеличение кожной складки [Enlargement of the skin fold]	-	-	-	-	-
Трещины, изъязвления [Cracks, ulceration]	-	-	-	+	-
Зуд [Itching]	+	+	+	+	-
Концентрированная моча, несформированный стул [Concentrated urine, unformed stool]	+	+	+	+	-
Температура кожи [Skin temperature]	-	-	-	-	-

не выявлено отличий в видимом строении внутренних органов крыс опытных групп в сравнении с контрольными.

Результаты гематологических и биохимических исследований грызунов в субхроническом опыте на 8-е сутки опыта приведены в таблицах 6-9.

Таблица 6 [Table 6]

Гематологические показатели крыс после 7 сут нанесения препарата Инсакар Тотал С Плюс
[Hematological parameters of rats after 7 days of application of Insakar Total C Plus]

Показатель [Indicator]	Контрольная группа [Control group]	Значение показателя после применения препарата в дозах, мг/кг [The value of the indicator after the use of the drug in doses, mg/kg]		
		1000	500	200
Гематокрит, % [Hematocrit, %]	53,50±3,50	55,40±3,56	52,79±7,82	54,51±4,45
Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g/l]	132,60±9,35	136,00±8,11	130,50±13,10	134,43±13,12
Эритроциты, 10 ¹² /л [Red blood cells, 10 ¹² /l]	7,50±0,37	7,59±0,48	7,68±0,83	7,57±0,41
Лейкоциты, 10 ⁹ /л [White blood cells, 10 ⁹ /l]	11,36±2,39	13,14±3,75	11,10±2,17	11,37±1,13
Тромбоциты, 10 ⁹ /л [Platelets, 10 ⁹ /l]	663,00± 212,51	593,00±139,04	664,00±108,08	645,70±93,37
Лейкограмма, % [Leukogram]				
Палочкоядерные нейтрофилы [Rod-shaped neutrophils]	1,20	0,20	0,40	0,20
Сегментоядерные нейтрофилы [Segmented neutrophils]	21,00	20,20	17,20	12,60
Эозинофилы [Eosinophils]	-	-	0,20	-
Моноциты [Monocytes]	4,20	3,60	4,00	3,40
Лимфоциты [Lymphocytes]	74,20	76,00	80,20	83,40

Как следует из таблицы 6, при ежедневном накожном нанесении препарата для собак в дозе 200 мг/кг отмечено увеличение содержания лимфоцитов до 83,40 % против 74,20% у крыс контрольной группы. Увеличение этого показателя может быть связано с тканевыми воспалительными процессами. Однако, ка-

ких-либо изменений в органах выявлено не было. У крыс, получавших препарат для собак в дозах 1000 и 500 мг/кг, изменений в показателях крови не наблюдали.

При ежедневном накожном нанесении препарата для собак в дозе 200 мг/кг отмечено единичное повышение уровня глюкозы до

Таблица 7 [Table 7]

Биохимические показатели сыворотки крови крыс после 7 сут нанесения препарата «Инсакар Тотал С Плюс»
[Biochemical parameters of blood serum of rats after 7 days of application of the drug «Insakar Total C Plus»]

Показатель [Indicator]	Контрольная группа [Control group]	Значение показателя после применения препарата в дозах, мг/кг [The value of the indicator after the use of the drug in doses, mg/kg]		
		1000	500	200
Билирубин общий, мкмоль/л [Total bilirubin, mmol/l]	2,74±0,54	2,76±0,29	2,83±0,38	3,03±0,37
Билирубин прямой, мкмоль/л [Direct bilirubin, mmol/l]	0,98±0,50	1,43±1,04	1,12±0,32	0,72±0,20
АСТ, Ед/л [AST, Units/l]	131,00±24,70	124,0±15,80	131,80±9,94	128,80±16,54
АЛТ, Ед/л [ALT, Units/l]	38,40±6,42	35,80±11,36	37,20±6,36	39,20±5,99
Мочевина, ммоль/л [Urea, mmol/l]	5,54±1,53	5,32±0,46	5,46±1,01	5,44±1,25
Креатинин, мкмоль/л [Creatinine, mmol/l]	51,40±11,01	49,00±3,20	54,00±10,99	59,80±6,76
Общий белок, г/л [Total protein, g/l]	68,40±1,41	68,00±1,96	67,80±2,38	69,20±3,33
ЩФ, Ед/л [Alkaline phosphatase, Units/l]	173,80±17,25	169,00±44,37	156,30±44,18	168,40±42,17
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л [Alpha-Amylase, total, Units/l]	860,20±174,43	903,00±68,71	711,20±92,03	992,20±275,31
Глюкоза, ммоль/л [Glucose, mmol/l]	4,82±0,70	4,48±0,69	4,78±0,75	6,08±1,23
ЛДГ, Ед/л [LDG, Units/l]	832,00±318,01	749,00±239,92	926,20 ± 632,45	586,00±615,41

6,08±1,23 ммоль/л против 4,82±0,70 ммоль/л у крыс контрольной группы, что может быть связано с наличием стресса во время взятия крови. Повышение уровня глюкозы и лимфоцитов подтверждает наличие воспалительного процесса в организме этих животных. В сыворотке крови крыс, получавших препарат

в дозах 1000 и 500 мг/кг, изменений в показателях крови не отмечали.

Отклонений в гематологических показателях и лейкограмме у крыс, получавших препарат для кошек в дозах 1000 мг/кг, 500 и 200 мг/кг, не установлено.

Таблица 8 [Table 8]

Гематологические показатели крыс после 7 сут нанесения препарата Инсакар Тотал К Плюс
[Hematological parameters of rats after 7 days of application of Insakar Total K Plus]

Показатель [Indicator]	Контрольная группа [Control group]	Значение показателя после применения препарата в дозах, мг/кг [The value of the indicator after the use of the drug in doses, mg/kg]		
		1000	500	200
Гематокрит, % [Hematocrit, %]	57,44±3,33	57,42±0,49	53,14±4,53	57,18±2,65
Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g / l]	131,40±8,26	130,00±3,49	121,20±7,66	126,00±4,57
Эритроциты, 10 ¹² /л [Red blood cells, 10 ¹² /l]	7,92±0,41	7,82±0,13	7,39±0,48	7,90±0,37
Лейкоциты, 10 ⁹ /л [White blood cells, 10 ⁹ /l]	13,50±4,76	12,30±0,73	13,88±3,84	12,78±2,90
Тромбоциты, 10 ⁹ /л [Platelets, 10 ⁹ /l]	570,20±101,97	556,60±46,70	532,60±129,29	599,88±47,54
Лейкограмма, % [Leukogram]				
Палочкоядерные нейтрофилы [Rod-shaped neutrophils]	0,80	0,80	1,40	0,40
Сегментоядерные нейтрофилы [Segmented neutrophils]	16,80	19,70	15,50	14,80
Эозинофилы [Eosinophils]	-	-	0,20	-
Моноциты [Monocytes]	3,60	3,00	4,00	1,80
Лимфоциты [Lymphocytes]	81,00	76,20	79,30	81,80

Таблица 9 [Table 9]

Биохимические показатели сыворотки крови крыс после 7 сут нанесения препарата «Инсакар Тотал К Плюс»
 Biochemical parameters of rat blood serum after 7 days of application of the drug «Insakar Total K Plus»

Показатель [Indicator]	Контрольная группа [Control group]	Значение показателя после применения препарата в дозах, мг/кг [The value of the indicator after the use of the drug in doses, mg/kg]		
		1000	500	200
Билирубин общий, мкмоль/л [Total bilirubin, mmol/l]	3,02±0,57	3,03±0,32	2,80±0,57	3,10±0,47
Билирубин прямой, мкмоль/л [Direct bilirubin, mmol/l]	1,02±0,18	1,00±0,22	0,82±0,18	1,04±0,20
АСТ, Ед/л [AST, Units/l]	139,00±46,34	128,00±25,23	110,60±22,74	145,00±28,53
АЛТ, Ед/л [ALT, Units/l]	57,40±16,60	62,80±11,32	54,20±8,75	60,20±18,01
Мочевина, ммоль/л [Urea, mmol/l]	6,44±1,59	5,84±1,67	5,60±2,62	6,02±0,85
Креатинин, мкмоль/л [Creatinine, mmol/l]	59,60±3,46	65,20±13,10	59,80±7,82	60,60±7,47
Общий белок, г/л [Total protein, g/l]	71,80±3,96	73,60±3,68	68,80±4,24	70,20±3,55
ЩФ, Ед/л [Alkaline phosphatase, Units/l]	193,80±57,96	223,60±45,79	208,60±40,42	183,20±54,69
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л [Alpha-Amylase, total, Units/l]	972,60±29,68	866,84±106,78	918,78±107,51	871,00±187,30
Глюкоза, ммоль/л [Glucose, mmol/l]	7,28±0,98	7,54±0,59	7,88±0,84	7,13±0,95
ЛДГ, Ед/л [LDG, Units/l]	434,80±525,89	255,30±227,48	451,70±261,33	766,00±264,19

Как следует из таблицы 9, при ежедневном нахожном нанесении препарата для кошек в дозе 200 мг/кг у крыс повышен уровень ЛДГ до 766,00±264,19 против 434,80±525,89 Ед/л в контроле. Выраженных достоверных изменений в показателях крови и макроскопическом анализе тканей в сравнении с контрольными крысами выявлено не было.

Таким образом, дозы препаратов Инсакар Тотал С Плюс (для собак) и Инсакар Тотал К Плюс (для кошек) не оказывают существенно-го влияния на организм грызунов и являются не действующими.

Заключение

В результате проведенных нами исследований были изучены токсикологические свойства препаратов Инсакар Тотал С Плюс (для собак) и Инсакар Тотал К Плюс (для кошек) на лабораторных беспородных белых крысах и мышах и сделаны выводы:

1. ЛД₅₀ препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс, рассчитанная по методу Першина, составила соответственно 2475 и 2713 мг/кг.
2. ЛД₅₀ препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс, рассчитанная по

методу Миллера и Тейтнера, составила соответственно 2500 и 2650 мг/кг.

3. В соответствии с общепринятой гигиенической классификацией (ГОСТ 12.1.007-76), препараты для собак и для кошек относятся к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества).
4. При нахожном нанесении белым беспородным крысам ЛД₅₀ препаратов для собак и для кошек составила более 10000 мг/кг. В соответствии с общепринятой гигиенической классификацией (ГОСТ 12.1.007-76), препараты относятся к 4 классу опасности (малоопасные вещества).
5. Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс обладают слабо раздражающим действием с данными по шкале в 1 балл.
6. В субхроническом опыте на крысах дозы препаратов Инсакар Тотал С Плюс (для собак) и Инсакар Тотал К Плюс (для кошек) 200 мг/кг, 500 и 1000 мг/кг не оказывали существенного влияния на организм грызунов (гематологические и биохимические показатели).

Список источников

1. *Абрашова Т. В., Гущин Я. А., Ковалева М. А., Рыбакова А. В., Селезнева А. И., Соколова А. П., Ходько С. В.* Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА, 2013.
2. *Ананич И. В., Дерхо М. А., Концевая С. Ю.* Биохимические характеристики крови крыс // *Ветеринарная клиника*. 2008. № 10. С. 18-19.
3. *Арисов М. В., Степанов В. А., Смирнова Е. С.* Фармако-токсикологическая оценка комплексного противопаразитарного препарата для собак и кошек // *Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные*. 2014. № 4. С. 36-39.
4. *Арисов М. В., Степанов А. А.* Токсикологическая оценка инсектоакарицидного препарата Инсакар при арахноэнтомозах плотоядных животных // *Российский паразитологический журнал*. 2012. № 1. С. 98-103
5. *Арисов М. В., Степанов А. А.* Местное и кожно-резорбтивное действие препаратов Инсакар и Инсакар Плюс // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН. 2012. Вып. 13. С. 17-21.
6. *Арисов М. В., Степанов А. А.* Определение острой токсичности препаратов Инсакар и Инсакар Плюс // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН. 2011. Вып. 12. С. 28-30.
7. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Введ. 01.01.77. М., 1976.
8. *Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А.* Лабораторные животные. Разведение. Содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа, 1983. 383 с.
9. Методы лабораторных исследований и испытаний медико-профилактических дезинфекционных средств, для оценки их эффективности и безопасности. Руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 615 с.
10. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. М., 1980. 18 с.
11. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств, утвержденные Минздравом РФ 29 декабря 1997 г. // *Ведомости Фармакоп. Комитета*. 1998. № 1. С. 27-32.
12. Приказ «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных»: МЗ СССР № 755, действует с 12 августа 1977 г. / Министерство здравоохранения СССР. М., 1977.
13. СП. 2.2.1.3218-14. «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».
14. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.

Статья поступила в редакцию 13.10.2021; принята к публикации 28.03.2022

Об авторе:

Махvatова Надежда Владимировна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, аспирант, ORCID ID: 0000-0002-3078-9335, nadya.mahvatova@ya.ru

Автор прочитал и одобрил окончательный вариант рукописи.

References

1. *Abrashova T. V., Gushchin Ya. A., Kovaleva M. A., Rybakova A. V., Selezneva A. I., Sokolova A. P., Khodko S. V.* Reference Book. Normal physiological, biochemical and biometric parameters of experimental animals. St. Petersburg, LEMA, 2013. (In Russ.)
2. *Ananich I. V., Derkho M. A., Kontsevaya S. Yu.* Biochemical characteristics of the rat blood. *Veterinarnaya klinika = Veterinary Clinic*. 2008; 10: 18-19. (In Russ.)
3. *Arisov M. V., Stepanov V. A., Smirnova E. S.* Pharmaco-toxicological evaluation of a combined antiparasitic drug for dogs and cats. *Russian veterinary journal. Small domestic and wild animals*

- = *Russian Veterinary Journal. Small domestic and wild animals*. 2014; 4: 36-39. (In Russ.)
4. Arisov M. V., Stepanov A. A., Toxicological evaluation of Insakar insectoacaricide against arachnoentomosis of carnivores. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2012; 1: 98-103. (In Russ.)
 5. Arisov M. V., Stepanov A. A. Local and percutaneous action of Insakar and Insakar Plus drugs. «*Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»: materialy dokladov nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN = "Theory and practice of parasitic disease control": materials of the reports of the Scientific Conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences*. 2012; 13: 17-21. (In Russ.)
 6. Arisov M. V., Stepanov A. A. Determination of Insakar and Insakar Plus acute toxicity. «*Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»: materialy dokladov nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN = "Theory and practice of parasitic disease control": materials of the reports of the Scientific Conference of the All-Russian Society of Helminthologists of the Russian Academy of Sciences*. 2011; 12: 28-30. (In Russ.)
 7. GOST 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Introduced on 01/01/1977. M., 1976.
 8. Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakharia E. A. Laboratory animals. Breeding. Keeping and use in the experiment. Kiev, Vishcha shkola, 1983; 383.
 9. Laboratory research and testing methods for medical and prophylactic disinfectants to assess their efficacy and safety. Guidelines. Moscow, Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rosпотrebnadzor, 2010; 615. (In Russ.)
 10. Guidelines for studies to investigate irritating properties and justify occupational exposure limit of selective air-born irritants in the working area. Moscow, 1980; 18. (In Russ.)
 11. Guidelines for the study of general toxic effect of pharmacological agents approved by the Russian Federation Ministry of Health on December 29, 1997. *Bulletin of the Pharmacopoeia Committee*. 1998; 1: 27-32. (In Russ.)
 12. Order "Rules for studies using experimental animals": the USSR Ministry of Health No. 755, effective from August 12, 1977 / The USSR Ministry of Health. M., 1977. (In Russ.)
 13. SP. 2.2.1.3218-14. "Sanitary and epidemiological requirements for the arrangement, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)".
 14. Khabriev R. U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, Medicine, 2005; 832. (In Russ.)

The article was submitted 13.10.2021; accepted for publication 28.03.2022

About the author:

Makhvatova Nadezhda V., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Postgraduate Student, ORCID ID: 0000-0002-3078-9335, nadya.mahvatova@ya.ru

The author has read and approved the final manuscript.