

Научная статья

УДК 615.015.38

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-4-510-520>

Изучение субхронической пероральной токсичности препарата Алтрик-Экстра на лабораторных животных

Вячеслав Викторович Головин¹, Сергей Владиславович Абрамов²,
Андрей Владимирович Балышев³, Екатерина Владимировна Лагерева⁴

^{1,2}ООО «Международный научно-исследовательский центр охраны здоровья человека, животных и окружающей среды» (ООО МНИЦ «ОЗОС»), Москва, Россия

^{3,4}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» (ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), Москва, Россия

¹v.golovin@biovizor.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>

²120.net@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>

³bav898@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>

⁴tikovka-86@mail.ru

Аннотация

Цель исследований – определение основных токсикологических параметров при многократном внутрижелудочном введении препарата для ветеринарного применения Алтрик-Экстра лабораторным аутбредным крысам.

Материалы и методы. В качестве тест-системы в исследовании были использованы белые аутбредные крысы. При проведении эксперимента применяли клинико-токсикологические, биохимические и морфологические методы исследований.

Результаты и обсуждение. Дозы препарата Алтрик-Экстра 325 и 650 мг/кг оказались токсичными для лабораторных животных. Препарат при ежедневном внутрижелудочном введении крысам в вышеуказанных дозах оказывает негативное влияние на функциональное состояние органов кроветворения, выделительной и пищеварительной систем. Основным органом-мишенью для данного препарата является тимус. Функциональные нарушения в вышеперечисленных органах и системах являются необратимыми, о чем свидетельствуют результаты патологоанатомического вскрытия, общего клинического и биохимического анализов крови, полученные через 10 сут после завершения применения препарата.

Ключевые слова: Алтрик-Экстра, альбендазол, триклабендазол, субхроническая токсичность, пероральное введение, крысы, биохимический анализ крови, общий клинический анализ крови

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Головин В. В., Абрамов С. В., Балышев А. В., Лагерева Е. В. Изучение субхронической пероральной токсичности препарата Алтрик-Экстра на лабораторных животных // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 4. С. 510–520.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-4-510-520>

© Головин В. В., Абрамов С. В., Балышев А. В., Лагерева Е. В., 2023



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

Original article

Study of subchronic oral toxicity of Altric-Extra in laboratory animals

Vyacheslav V. Golovin¹, Sergey V. Abramov², Andrey V. Balyshev³, Ekaterina V. Lagereva⁴

^{1,2} LLC "International Research Center for the Protection of Human, Animal and Environmental Health" (IRC "OZOS" LLC), Moscow, Russia

^{3,4} 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 v.golovin@biovizor.ru, <https://orcid.org/0009-0001-5123-9068>

² 120.net@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9445-4577>

³ bav898@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9186-2671>

⁴ tikovka-86@mail.ru

Abstract

The purpose of the research is to determine main toxicological parameters in repeated intragastric administration of Altric-Extra for veterinary use to laboratory outbred rats.

Materials and methods. White outbred rats were used as a test system in the study. The experiment used clinical, toxicological, biochemical and morphological research methods.

Results and discussion. Altric-Extra doses of 325 and 650 mg/kg were toxic for the laboratory animals. When administered daily intragastrically to the rats in the above doses, the drug had a negative effect on the functional status of the hemopoietic organs, and excretory and digestive systems. The main target organ for this drug is the thymus. Functional disorders in the above organs and systems are irreversible as evidenced by the post-mortem examination, general blood analysis, and biochemical blood test obtained 10 days after the drug administration was completed.

Keywords: Altric-Extra, Albendazole, Triclabendazole, subchronic toxicity, oral administration, rats, biochemical blood test, general blood analysis

Financial transparency: none of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

There is no conflict of interests.

For citation: Golovin V. V., Abramov S. V., Balyshev A. V., Lagereva E. V. Study of subchronic oral toxicity of Altric-Extra drug in laboratory animals. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2023;17(4):510–520. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-4-510-520>

© Golovin V. V., Abramov S. V., Balyshev A. V., Lagereva E. V., 2023

Введение

К противопаразитарным препаратам относят лекарственные вещества, используемые для борьбы с паразитами различной этиологии [4]. В данном исследовании предметом изучения являлся противопаразитарный лекарственный препарат широкого спектра действия Алтрик-Экстра, содержащий в качестве действующих веществ альбендазол и триклабендазол, активных в отношении нематод, трематод и цестод. Алтрик-Экстра по внешнему виду представляет собой рыхлый порошок серого цвета, мало растворимый в воде.

Предварительно был осуществлен анализ литературных источников для оценки токсических свойств действующих веществ изучаемого препарата. Были получены сведения, свидетельствующие о том, что препараты на основе альбендазола и триклабендазола по критериям острой токсичности при пероральном введении относят к умеренно опасным веществам. Установлена острая пероральная токсичность препарата на основе альбендазола на крысах, равная 400–450 мг/кг [1]. 5%-ная суспензия триклабендазола при введении в желудок белым мышам была отнесена к веще-

ствам малоопасным (LD_{50} превышала 5000 мг/кг). Коллективом авторов данного исследования не было отмечено выраженного сенситизирующего и местно-раздражающего действия на кожу. При введении в трехкратной дозе было получено слабовыраженное кратковременное и обратимое влияние препарата на обезвреживающую функцию печени [2]. Токсикологические исследования триклафасцида на основе триклабендазола в дозах 1/5, 1/10 и 1/20 от LD_{50} при продолжительном пероральном введении не выявили отклонений в поведении и общем состоянии лабораторных животных. При исследовании крови не отмечали значительных изменений гематологических и биохимических показателей, а также отклонений от нормы массовых коэффициентов внутренних органов [7].

Целью данной работы было определение основных токсикологических параметров при многократном внутрижелудочном введении препарата для ветеринарного применения Алтрик-Экстра лабораторным аутбредным крысам.

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы была выполнена в соответствии с существующими нормативными требованиями и правилами^{1,2}.

В условиях вивария «Международного научно-исследовательского центра охраны здоровья человека, животных и окружающей среды» (Москва) был проведен эксперимент по изучению субхронической токсичности препарата Алтрик-Экстра на лабораторных животных. Исследования провели на 30 белых аутбредных самцах крыс массой 206–232 г, разделенных на одну контрольную и две подопытные группы по 10 голов в каждой.

Условия содержания и ухода за крысами соответствовали требованиям, предъявляемым к работе с лабораторными животными

в виварии^{3,4}. Крыс содержали в полипропиленовых клетках, кормили специализированным комбикормом для лабораторных животных. Поение осуществляли чистой питьевой водой. В качестве подстилки для лабораторных животных использовали древесную стружку.

Исследуемый препарат вводили лабораторным животным ежедневно перорально посредством желудочного зонда в виде суспензии в 1%-ном крахмальном геле в объеме 1 мл/100 г массы тела. При выборе доз руководствовались значением LD_{50} изучаемого препарата, полученным в остром опыте, которое составило ≈ 3250 мг/кг [6]. При исследовании субхронической пероральной токсичности были выбраны дозы 325 мг/кг (1/10 от LD_{50}) и 650 мг/кг (1/5 от LD_{50}), которые внутрижелудочно вводили животным экспериментальных групп в течение 6 сут. Животным контрольной группы в течение 6 сут перорально вводили 1%-ный крахмальный гель.

Подопытных крыс обследовали ежедневно индивидуально после каждого введения препарата в течение 6 сут, а также в течение 10 сут после последнего его применения. В период наблюдения оценивали поведение и клиническое состояние крыс, проявившиеся признаки интоксикации.

Для анализа динамики массы животных их взвешивали на 1, 3 и 6-е сутки эксперимента. На 1 и 10-е сутки после окончания перорального введения препарата по 5 крыс из каждой группы подвергали эвтаназии с последующим отбором проб крови для клинико-биохимического анализа; проводили патоморфологическое исследование и взвешивание внутренних органов (печень, почки, селезенка, лёгкие, сердце) с расчётом их массовых коэффициентов. Полученные экспериментальные данные характеризовали глубину и степень обратимости возникших патологических изменений, связанных с токсическим действием изучае-

¹ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Федерального закона от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 28.12.2017 г);

²Приказ Минсельхоза России от 06.03.2018 N 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения».

³ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.

⁴ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

мого препарата. При проведении исследований применяли общепринятые методы изучения общетоксических свойств лекарственных препаратов^{5,6}.

Результаты и обсуждение

В первой опытной группе животных, которым внутривенно вводили препарат в дозе 325 мг/кг в течение 6 сут, не было отмечено летальных исходов. На 3-и сутки опыта у крыс присутствовали признаки интоксикации: вялость, шаткая походка, низкая исследовательская активность, сниженный тонус мышц. К 6-м суткам животные имели истощенный вид, плохо поедали корм. Улучшение общего состояния подопытных крыс наступило через 2 сут после прекращения введения препарата; на 8–9-е сутки общее состояние крыс первой опытной группы не отличалось от контрольных животных.

При пероральном введении дозы 650 мг/кг животным второй группы за период опыта была зафиксирована гибель двух крыс. Одно животное погибло спустя 12 ч после последнего введения препарата Алтрик-Экстра, второе – через четверо суток. При вскрытии павших животных было отмечено изменение макроскопической картины печени (мраморный

окрас – чередование темно- и светлоокрашенных участков), что свидетельствует о дистрофических изменениях в данном органе.

При наблюдении за крысами второй опытной группы фиксировали следующие признаки интоксикации:

- на вторые сутки эксперимента низкая исследовательская активность;
- на третьи сутки вялость, шаткая походка, сниженный тонус мышц, сниженная реакция на внешние раздражители;
- на четвертые сутки истощение; животные занимали лежачее положение на боку, из которого с трудом выходили; отмечено низкое потребление корма. Такое состояние у выживших крыс сохранялось до конца эксперимента (16-е сутки).

Динамика массы тела экспериментальных животных приведена на рисунке.

На первые сутки после прекращения введения препарата Алтрик-Экстра во время наружного осмотра у крыс контрольной группы патологических выделений из естественных отверстий не наблюдали. Шерстный покров был блестящим, без очагов облысения, зубы сохранены; видимые слизистые оболочки блестящими, бледно-розовой окраски; конеч-

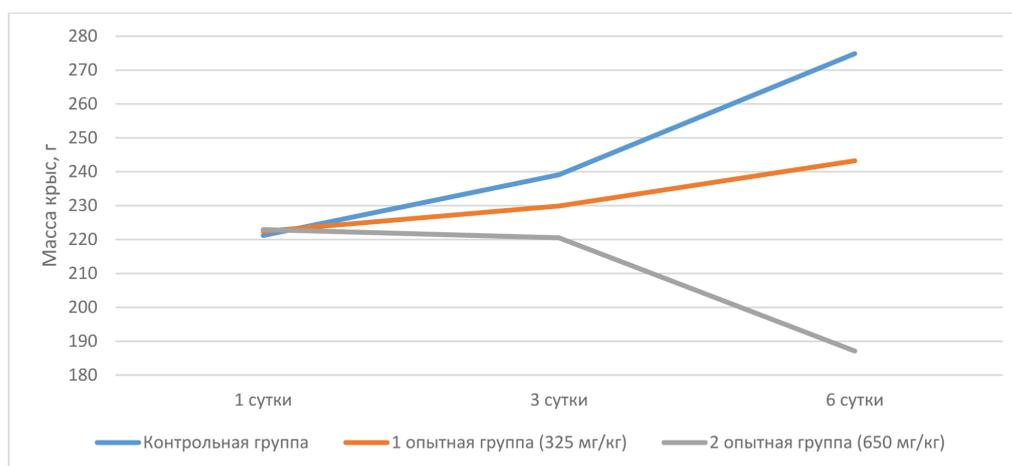


Рис. Динамика массы тела крыс контрольной и опытных групп в период опыта
[Fig. Dynamics of body weight of rats of the control and experimental groups during the experiment]

⁵Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, проф. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.

⁶Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под общей редакцией доктора медицинских наук Миронова А. Н. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

ности у животных правильной формы, без отеков; наружные половые органы развиты в соответствии с физиологической нормой.

При осмотре крыс первой опытной группы отмечены следующие изменения: впавшие бока, истощение, взлохмаченная, неухоженная шерсть.

У животных второй опытной группы помимо изменений, наблюдавшихся в первой группе, фиксировали более выраженное снижение массы тела.

Половину крыс из каждой экспериментальной и контрольной групп на первые сутки после завершения введения исследуемого препарата подвергали эвтаназии с макроскопическим исследованием внутренних органов и расчетом их массовых коэффициентов (табл. 1).

При вскрытии животных обеих опытных групп было отмечено: отсутствие экссудата, а также каких-либо морфологических измене-

ний в строении органов грудной и брюшной полостей; внутренние органы занимали анатомически правильное положение. У крыс второй экспериментальной группы отмечено почти полное отсутствие абдоминального жира.

Характерные патологоанатомические изменения при макроскопическом наблюдении отмечали в тимусе экспериментальных животных. У контрольных животных орган имел бело-серый цвет, однородную консистенцию, был почти полностью покрыт жировой тканью, однородной по консистенции и по цвету. У крыс первой опытной группы тимус покрывало значительно меньшее количество жира; размеры органа были в 2–3 раза меньше, чем у контрольных животных, цвет сероватый, однородный. У животных второй опытной группы отмечали полное отсутствие жировой ткани, цвет органа темно серый, неоднородный, размер тимуса составлял около 1/10 от размера органа контрольных животных.

Таблица 1 [Table 1]

Значения массовых коэффициентов органов крыс на 7-е сутки опыта (n = 5)
[Values of mass coefficients of rat organs on the 7th day of the experiment]

Орган [Organ]	Значение массового коэффициента органа крыс групп [The value of the mass coefficient of the organ of rat groups]		
	контрольной [control]	1-й опытной [1st experienced]	2-й опытной [2nd experienced]
Печень [Liver]	4,37±0,34	4,27±0,32	4,58±0,29
Почки [Kidneys]	0,74±0,04	0,78±0,07	0,83±0,07*
Селезенка [Spleen]	0,32±0,05	0,28±0,03	0,19±0,07*
Легкие [Lungs]	0,65±0,05	0,64±0,04	0,67±0,08
Сердце [Heart]	0,32±0,08	0,36±0,05	0,4±0,06

Примечание. [Note]. * – P ≤ 0,05

На 16-е сутки эксперимента (10-е сутки после прекращения введения препарата) эвтаназию и отбор внутренних органов проводили от второй половины подопытных крыс. Во второй экспериментальной группе эвтаназии подвергли трех животных, так как две особи погибли ранее (на первые и четвертые сутки после прекращения введения препарата).

Результаты наружного осмотра и макроскопического исследования органов крыс контрольной и первой экспериментальной групп были аналогичны результатам, полученным у этих животных на первые сутки после последнего введения препарата Алтрик-Экстра. Каких-либо отличий между крысами этих двух групп отмечено не было.

Во второй опытной группе результаты наружного осмотра и макроскопического исследования внутренних органов животных не отличались от результатов, полученных на 7-е сутки эксперимента. Помимо этого, у этих крыс наблюдали абсцессы в легких. По результатам взвешиваний внутренних органов отмечали спленомегалию у одной крысы (массовый коэффициент селезенки был равен 1,19 при среднем значении данного коэффициента в группе контроля 0,4). Результаты расчетов массовых коэффициентов органов, отобранных от крыс на 10-е сутки после последнего введения препарата, приведены в таблице 2.

Таблица 2 [Table 2]

Значения массовых коэффициентов органов крыс на 16-е сутки опыта (n = 5)
[Values of mass coefficients of rat organs on the 16th day of the experiment]

Орган [Organ]	Значение массового коэффициента органа крыс групп [The value of the mass coefficient of the organ of rat groups]		
	контрольной [control]	1-й опытной [1st experienced]	2-й опытной [2nd experienced]
Печень [Liver]	3,7±0,29	3,72±0,06	4,24±1,28
Почки [Kidneys]	0,61±0,04	0,61±0,05	0,86±0,25*
Селезенка [Spleen]	0,4±0,08	0,43±0,03	0,81±0,84*
Легкие [Lungs]	0,72±0,25	0,66±0,07	1,04±0,85
Сердце [Heart]	0,35±0,03	0,34±0,03	0,46±0,28

Примечание. [Note]. * – P ≤ 0,05

Способы оценки возможного токсического эффекта при длительном введении препарата лабораторным животным включают также проведение морфологического исследования крови.

В данном эксперименте гематологическое исследование крови было проведено на 7 и 16-е сутки эксперимента. Результаты проведенных анализов приведены в таблицах 3 и 4.

На первые сутки после завершения введения лекарственного препарата Алтрик-Экс-

тра установлена статистически достоверная разница между группами по следующим показателям:

- понижение гематокрита и повышение уровня гемоглобина у крыс первой опытной группы по сравнению с контрольными аналогами;
- увеличение содержания эритроцитов у животных второй опытной группы по сравнению с контрольными особями;

Таблица 3 [Table 3]

Результаты общего клинического анализа крови крыс на 7-е сутки опыта (n = 5)
[Results of a general clinical blood test of rats on the 7th day of the experiment]

Параметр [Parameter]	Значение параметра для крыс групп [The value of the parameter for rat groups]		
	контрольной [control]	1-й опытной [1st experienced]	2-й опытной [2nd experienced]
Гематокрит, % [Hematocrit, %]	38,95±0,66	36,79±2,4*	39,73±2,69
Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g/l]	127,0±3,04	121,6±10,55*	129,2±9,67
Эритроциты, ×10 ¹² /л [Red blood cells, ×10 ¹² /l]	6,79±0,19	6,68±0,57	7,23±0,7*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л [Leukocytes, ×10 ⁹ /l]	15,53±2,64	3,23±1,75*	3,82±1,81*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л [Platelets, ×10 ⁹ /l]	701,4±42,57	881,4±185,44*	956,8±207,13*
Лейкограмма, % [Leukogram, %]			
Палочкоядерные нейтрофилы [Rodshaped neutrophils]	0	0	0
Сегментоядерные нейтрофилы [Segmented neutrophils]	30,8±13,36	4,2±1,33*	4,4±2,26*
Эозинофилы [Eosinophils]	0	0	0
Моноциты [Monocytes]	3,0±2,92	3,2±2,55	2,8±2,38
Базофилы [Basophils]	0	0	0
Лимфоциты [Lymphocytes]	66,0±13,54	92,6±5,6*	92,8±3,96*

Примечание. [Note]. * – P ≤ 0,05

Таблица 4 [Table 4]

Результаты общего клинического анализа крови крыс на 16-е сутки опыта
[Results of a general clinical blood test of rats on the 16th day of the experiment]

Параметр [Parameter]	Значение параметра для крыс групп [The value of the parameter for rat groups]		
	контрольной [control]	1-й опытной [1st experienced]	2-й опытной [2nd experienced]
Гематокрит, % [Hematocrit, %]	42,13±0,94	40,91±2,06*	37,09±7,03**
Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g/l]	138,8±3,44	137,2±9,51	122,0±21,51*
Эритроциты, ×10 ¹² /л [Red blood cells, ×10 ¹² /l]	7,38±0,31	7,24±0,74	6,47±1,29*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л [Leukocytes, ×10 ⁹ /l]	15,19±3,09	15,57±1,64	17,65±15,45
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л [Platelets, ×10 ⁹ /l]	708,8±158,8	768,6±165,55	804,33±96,99
Лейкограмма, % [Leukogram, %]			
Палочкоядерные нейтрофилы [Rodshaped neutrophils]	0	0	0
Сегментоядерные нейтрофилы [Segmented neutrophils]	11,6±2,57	21,0±6,85*	43,33±34,8**
Эозинофилы [Eosinophils]	0	0	0
Моноциты [Monocytes]	6,0±2,32	3,8±2,38*	6,67±2,97
Базофилы [Basophils]	0	0	0
Лимфоциты [Lymphocytes]	82,2±4,06	75,0±8,19*	52,33±42,03**

Примечание. [Note]. * – P ≤ 0,05

- увеличение количества тромбоцитов, лимфоцитов, а также понижение количества сегментоядерных нейтрофилов у крыс обеих экспериментальных групп по сравнению с соответствующими показателями контрольных животных.

Статистически значимые отличия между контрольной и экспериментальными группами по таким показателям, как гематокрит, гемоглобин, эритроциты были незначительны и не демонстрировали дозозависимого эффекта. Эти отличия, вероятнее всего, были обусловлены индивидуальными особенностями животных.

Повышение содержания тромбоцитов у экспериментальных крыс, вероятно, связано с возможным влиянием изучаемого препарата на процессы тромбопоэза.

Резкое снижение содержания лейкоцитов, а также изменение лейкоформулы у крыс первой и второй опытных групп возможно было обусловлено угнетающим действием препарата Алтрик-Экстра на процессы лейкопоэза.

Результаты клинического анализа крови, полученного через сутки после прекращения введения препарата крысам, свидетельствуют о том, что исследуемый препарат может оказывать влияние на процессы тромбо- и лейкопоэза. Данный вывод был косвенно подтвержден результатами макроскопического исследования внутренних органов, а именно изменениями, обнаруженными в тимусе и селезенке – органами, ответственными за гемопоэз.

На 10-е сутки опыта была установлена статистически достоверная разница между группами по следующим показателям:

- снижение уровня гематокрита у крыс обеих опытных групп по сравнению с аналогичным показателем контрольных крыс;
- снижение содержания эритроцитов у животных первой опытной группы, а также уровня гемоглобина у крыс второй опытной группы по сравнению с контролем;
- увеличение содержания сегментоядерных нейтрофилов, а также снижение количества лимфоцитов у особей обеих опытных групп

по отношению к соответствующим показателям животных контрольной группы;

- снижение содержания моноцитов в первой опытной группе крыс по отношению к контрольным крысам (см. табл. 4).

Отличия между контролем и экспериментальными группами по таким показателям, как гематокрит, гемоглобин, эритроциты были незначительны и, вероятнее всего, причиной их

возникновения послужили индивидуальные особенности лабораторных животных.

На 10-е сутки после прекращения введения препарата в лейкограмме крыс обеих опытных групп отмечали повышение числа сегментоядерных нейтрофилов и сдвиг лейкоцитарной формулы вправо.

Результаты биохимического анализа крови крыс приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 [Table 5]

Результаты биохимического анализа крови крыс на 7-е сутки эксперимента (n = 5)
[Results of biochemical analysis of rat blood on the 7th day of the experiment]

Параметр [Parameter]	Значение параметра для крыс групп [The value of the parameter for rat groups]		
	контрольной [control]	1-й опытной [1st experienced]	2-й опытной [2nd experienced]
Билирубин общий, мкмоль/л [Total bilirubin, μmol/l]	2,4±0,2	2,9±0,62*	3,2±0,53*
Билирубин прямой, мкмоль/л [Direct bilirubin, μmol/l]	0,6±0,12	0,78±0,3*	0,96±0,5*
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л [Aspartate aminotransferase, U/l]	397,2±84,84	389,0±91,99	512,6±222,78*
Аланинаминотрансфераза, Ед/л [Alanine aminotransferase, U/l]	85,8±10,02	55,0±16,35*	45,6±12,22**
Мочевина, ммоль/л [Urea, mmol/l]	6,74±1,18	4,92±2,45*	6,0±2,04
Креатинин, мкмоль/л [Creatinine, μmol/l]	53,8±3,76	58,0±4,56*	63,4±4,08**
Общий белок, г/л [Total protein, g/l]	66,6±2,07	66,6±3,12	65,0±12,0
Щелочная фосфатаза, Ед/л [Alkaline phosphatase, U/l]	316,2±72,82	219,4±121,27*	97,0±50,58**
Глюкоза, ммоль/л [Glucose, mmol/l]	6,18±0,67	5,84±0,83	4,2±0,97*

Примечание. [Note]. * – P ≤ 0,05

Таблица 6 [Table 6]

Результаты биохимического анализа крови крыс на 16-е сутки опыта
[Results of biochemical analysis of rat blood on the 16th day of the experiment]

Параметр [Parameter]	Значение параметра для крыс групп [The value of the parameter for rat groups]		
	контрольной [control]	1-й опытной [1st experienced]	2-й опытной [2nd experienced]
1	2	3	4
Билирубин общий, мкмоль/л [Total bilirubin, μmol/l]	1,32±0,29	1,38±0,14	2,43±2,01*
Билирубин прямой, мкмоль/л [Direct bilirubin, μmol/l]	0,14±0,06	0,34±0,53	0,37±0,3*
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л [Aspartate aminotransferase, U/l]	385,0±82,55	367,6±148,42	457,0±244,2
Аланинаминотрансфераза, Ед/л [Alanine aminotransferase, U/l]	74,0±6,51	72,4±18,34	69,0±29,28
Мочевина, ммоль/л [Urea, mmol/l]	5,66±0,61	5,72±0,74	7,7±7,58
Креатинин, мкмоль/л [Creatinine, μmol/l]	44,2±2,83	44,6±2,26	47,0±7,45*

Окончание таблицы 6 [End of table 6]

1	2	3	4
Общий белок, г/л [Total protein, g/l]	63,2±3,33	64,6±3,69	67,33±5,17*
Щелочная фосфатаза, Ед/л [Alkaline phosphatase, U/l]	188,0±76,31	221,4±101,87	525,0±237,99*
Глюкоза, ммоль/л [Glucose, mmol/l]	7,0±0,4	7,02±0,5	7,23±4,94

Примечание. [Note]. * – $P \leq 0,05$

На первые сутки после прекращения введения препарата Алтрик-Экстра были выявлены следующие достоверные отличия между опытными и контрольными крысами:

- содержание общего и прямого билирубина у животных обеих опытных групп были выше, чем у крыс группы контроля;
- снижение уровня АЛТ и щелочной фосфатазы, повышение уровня креатинина у животных опытных групп по сравнению с соответствующими значениями у контрольных аналогов;
- снижение уровня мочевины у крыс первой опытной группы по сравнению с контролем;
- повышение содержания АСТ и снижение уровня глюкозы у животных опытной группы по сравнению с аналогичными результатами крыс контрольной группы.

На 10-е сутки после прекращения введения препарата Алтрик-Экстра были выявлены следующие отличия между биохимическими показателями контрольных и экспериментальных животных:

- уровни общего билирубина, прямого билирубина, креатинина и щелочной фосфатазы у крыс второй опытной группы были выше, чем соответствующие значения у контрольных животных;
- содержание общего белка у крыс второй опытной группы было ниже, чем у контрольных животных.

На основании результатов биохимического анализа крови крыс контрольной и опытных групп можно предположить, что при применении изучаемого лекарственного препарата в повышенных дозах в течение длительного периода возникают функциональные изменения в работе определенных органов и систем организма (в первую очередь, пищеварительной и выделительной). Выявленные функциональные изменения сохраняются по про-

шествии 10 сут после прекращения введения препарата лабораторным животным.

Полученные результаты согласуются с данными, которые были ранее получены в аналогичных исследованиях препаратов, содержащих действующие вещества, родственные по своей химической природе тем, которые содержатся в составе препарата Алтрик-Экстра [3, 5, 6].

Заключение

Испытанный препарат Алтрик-Экстра в дозах 325 и 650 мг/кг токсичен для лабораторных животных. При ежедневном пероральном введении крысам в течение 6 сут в вышеуказанных дозах оказывает негативное влияние на функциональное состояние органов кроветворения, выделительной и пищеварительной систем. Основным органом-мишенью для данного препарата является тимус. Функциональные нарушения в этих органах и системах являются необратимыми, о чем свидетельствуют результаты патологоанатомического вскрытия, общего клинического и биохимического анализов крови, полученные спустя 10 сут после завершения применения испытанного препарата.

Стоит отметить, что при исследовании субхронической токсичности Алтрик-Экстра, испытанные дозы в разы превосходили дозы, планируемые для дальнейшего клинического применения. Данный подход был обусловлен необходимостью демонстрации симптомов хронической передозировки препаратом Алтрик-Экстра и анализа его комплексного влияния на различные органы и системы.

Таким образом, соблюдение режима дозирования и порядка применения препарата целевым видам животных не приведет к развитию нежелательных побочных эффектов при использовании исследуемого препарата для их лечения.

Список источников

1. Абдуразаков А. Ш. Сушка нового водорастворимого полимерного комплекса Альбендазола с пектином // Химия растительного сырья. 2021. Вып. 2. С. 319-325. <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021027028>
2. Абрамов В. Е., Напалкова В. В., Бирюкова Н. П. Токсикологические свойства суспензии триклабендазола // Российский паразитологический журнал. 2011. № 4. С. 99-106.
3. Абрамова Е. В., Архипов И. А., Балышев А. В., Глухарева Е. В., Новикова С. А. Подострая токсичность инъекционного препарата Риказол // Российский паразитологический журнал. 2014. № 3. С. 91-95.
4. Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Арисов М. В. Модификация антигельминтных препаратов методами нанотехнологии (обзор) // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 2. С. 213-229. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-213-229>
5. Глазьев Е. Н., Архипов И. А., Емельянова Н. Б., Балышев А. В. Подострая токсичность инъекционного антигельминтного препарата Ритрил // Российский паразитологический журнал. 2014. № 3. С. 102-106.
6. Лагерева Е. В., Абрамов В. Е. Оценка острой пероральной токсичности супрамолекулярного комплекса на основе альбендазола и триклабендазола – Алтрик-Экстра на лабораторных аутбредных мышках и крысах // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 4. С. 77-82. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-4-77-82>.
7. Мусаев М. Б., Миленина М. В., Халиков М. С. и др. Антигельминтная и токсикологическая оценка супрамолекулярных комплексов триклабендазола // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2018. № 3. С. 15-24. <https://doi.org/10.33092/mp2018.3.15-24>

Статья поступила в редакцию 22.04.2023; принята к публикации 12.11.2023

Об авторах:

Головин Вячеслав Викторович, ООО «Международный научно-исследовательский центр охраны здоровья человека, животных и окружающей среды» (ООО МНИЦ «ОЗОС») (117218, Москва, ул. Большая Черемушкинская, 28/11), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0009-0001-5123-9068, v.golovin@biovizor.ru

Абрамов Сергей Владиславович, ООО «Международный научно-исследовательский центр охраны здоровья человека, животных и окружающей среды» (ООО МНИЦ «ОЗОС») (117218, Москва, ул. Большая Черемушкинская, 28/11), Москва, Россия, кандидат ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0002-9445-4577, 120.net@mail.ru

Балышев Андрей Владимирович, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0002-9186-2671, bav898@yandex.ru

Лагерева Екатерина Владимировна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, tikovka-86@mail.ru

Вклад соавторов:

Головин Вячеслав Викторович – инструментальные исследования.

Абрамов Сергей Владиславович – анализ и систематизация данных.

Балышев Андрей Владимирович – интерпретация результатов исследования.

Лагерева Екатерина Владимировна – инструментальные исследования, формулировка выводов.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Abdurazakov A. Sh. Drying of a new water-soluble polymer complex of Albendazole with pectin. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of plant raw materials*. 2021; 2: 319-325. (In Russ.) <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021027028>
2. Abramov V. E., Napalkova V. V., Biryukova N. P. Toxicological properties of triclabendazole suspension. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2011; 4: 99-106. (In Russ.)
3. Abramova E. V., Arkhipov I. A., Balyshev A.V., Glukhareva E. V., Novikova S.A. Subacute toxicity of ricazol as injection. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2014; 3: 91-95. (In Russ.)
4. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Arisov M. V. Modification of anthelmintic

- drugs by nanotechnology (review). *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16 (2): 213–229. (In Russ.). <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-213-229>
5. Glazyev E. N., Arkhipov I. A., Emelyanova N. B., Balyshev A.V. Subacute toxicity of anthelmintic Ritril for injections. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2014; 3: 102-106. (In Russ.)
 6. Lagereva E. V., Abramov V. E. Evaluation of acute oral toxicity of supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole – Altrick-Extra in laboratory outbred mice and rats. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (4): 77–82. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-4-77-82>
 7. Musaev M. B., Milenina M. V., Khalikov M. S. et al. Anthelmintic and toxicological assessment of supramolecular complexes of triclabendazole. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni = Medical parasitology and parasitic diseases*. 2018; 3: 15-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.33092/mp2018.3.15-24>

The article was submitted 20.04.2023; accepted for publication 12.11.2023

About the authors:

Golovin Vyacheslav V., LLC "International Research Center for the Protection of Human, Animal and Environmental Health" (IRC "OZOS" LLC) (117218, Moscow, st. Bolshaya Cheremushkinskaya, 28/11), Moscow, Russia, Candidate of Biological Sciences, ORCID ID: 0009-0001-5123-9068, v.golovin@biovizor.ru

Abramov Sergey V., LLC "International Research Center for the Protection of Human, Animal and Environmental Health" (IRC "OZOS" LLC) (117218, Moscow, st. Bolshaya Cheremushkinskaya, 28/11), Moscow, Russia, Candidate of Veterinary Sciences, ORCID ID: 0000-0002-9445-4577, 120.net@mail.ru

Balyshev Andrey V., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), Moscow, Russia, Candidate of Biological Sciences, ORCID ID: 0000-0002-9186-2671, bav898@yandex.ru

Lagereva Ekaterina V., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), Moscow, Russia, tikovka-86@mail.ru

Contribution of co-authors:

Golovin Vyacheslav V. – instrumental research.

Abramov Sergey V. – data analysis and systematization.

Balyshev Andrey V. – interpretation of the research results.

Lagereva Ekaterina V. – instrumental research, conclusions.

The authors read and approved the final manuscript.