

Научная статья

УДК 619:615.015.5

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-1-76-82>

Оценка острой токсичности двух противопаразитарных комбинированных препаратов из группы авермектинов и пиретроидов

Токарь Варвара Вениаминовна¹, Мусаев Маулды Баудинович²,
Новик Тамара Самуиловна³

¹⁻³ 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

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» – ФГБУ «ВГНКИ», Москва, Россия

¹ vgnki@vgnki.ru

² vigis-patent@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0523-2308>

³ novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-2052>

Аннотация

Цель исследований – оценка острой токсичности на лабораторных животных опытных образцов двух противопаразитарных комбинированных лекарственных препаратов из группы авермектинов и пиретроидов, условно обозначенных как ЦА-17 и ЦА-18 (ООО НБЦ «Фармбиомед»).

Материалы и методы. Опыт проводили на половозрелых аутбредных крысах и мышах (самцах), которым исследуемые препараты вводили двумя путями, внутрижелудочно и подкожно, в диапазоне доз, позволяющем рассчитать параметры острого токсического действия или установить максимально переносимую дозу. Исследуемые препараты представляли собой прозрачные маслянистые жидкости, в состав которых входят аверсектин С и цифлутрин в разных концентрациях. В течение 14 сут проводили наблюдение за состоянием и поведением животных, регистрировали гибель и симптомы интоксикации. При расчете значений ЛД₅₀ и других параметров острого токсического действия препаратов использовали пробит-анализ.

Результаты и обсуждение. Значение ЛД₅₀ препарата ЦА-17 при внутрижелудочном введении крысам и мышам составляет соответственно 6072 (5208–6975) и 4008 (2340–6094) мг/кг. Значение ЛД₅₀ препарата ЦА-18 при внутрижелудочном введении крысам и мышам равно соответственно 3716 (3103–4496) и 2929 (1454–3603) мг/кг. По сравнению с крысами у мышей отмечена видовая чувствительность к обоим препаратам. Препараты ЦА-17 и ЦА-18 при внутрижелудочном введении крысам и мышам согласно гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007-76 относятся к 3 классу опасности. Значение ЛД₅₀ препарата ЦА-17 при подкожном введении и крысам и мышам составляет более 7500 мг/кг, а для препарата ЦА-18 соответственно более 5000 и 2500 мг/кг. По параметрам подкожной токсичности оба препарата относятся к 4 классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Ключевые слова: противопаразитарные комбинированные препараты, острая токсичность, крысы, мыши

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Токарь В. В., Мусаев М. Б., Новик Т. С. Оценка острой токсичности двух противопаразитарных комбинированных препаратов из группы авермектинов и пиретроидов // Российский паразитологический журнал. 2025. Т. 19. № 1. С. 76–82.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-1-76-82>

© Токарь В. В., Мусаев М. Б., Новик Т. С., 2025



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

Original article

Assessment of acute toxicity of two antiparasitic combined drugs from the group of avermectins and piretroids

Varvara V. Tokar¹, Mauldi B. Musaev², Tamara S. Novik³

¹⁻³ 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 Federal State Budgetary Institution "All-Russian State Center for Quality and Standardization of Medicines for Animals and Feed" – FGBI "VGNKI", Moscow, Russia

¹ vgnki@vgnki.ru

² vigis-patent@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0523-2308>

³ novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-2052>

Abstract

The purpose of the research is to assess the acute toxicity in laboratory animals of experimental samples of two antiparasitic combined drugs from the group of avermectins and pyrethroids, conventionally designated as CA-17 and CA-18 (NBC Pharmbiomed LLC).

Materials and methods. The present experiment was performed on sexually mature outbred rats and mice (males), to which the studied drugs were administered in two ways, intragastrically and subcutaneously, in a dose range that allows calculating the parameters of acute toxic effects or setting the maximum tolerated dose. The studied preparations were transparent oily liquids containing avermectin C and cyfluthrin in different concentrations. During 14 days, the condition and behavior of the animals were monitored, death and symptoms of intoxication were recorded. Probit analysis was used to calculate LD₅₀ values and other parameters of acute toxic effects of drugs.

Results and discussion. The LD₅₀ value of CA-17 when administered intragastrically to rats and mice is 6072 (5208÷6975) and 4008 (2340÷6094) mg/kg, respectively. The LD₅₀ value of CA-18 when administered intragastrically to rats and mice is 3716 (3103÷4496) and 2929 (1454÷3603) mg/kg, respectively. Compared with rats, mice have a species sensitivity to both drugs. Preparations CA-17 and CA-18 for intragastric administration according to the hygienic classification belong to hazard class 3. The LD₅₀ value of CA-17 after cutaneous administration to rats and mice is more than 7,500 mg/kg, respectively. Similar indicators for CA-18 for rats and mice are more than 5,000 and 2,500 mg/kg, respectively. According to the parameters of cutaneous toxicity, both drugs belong to hazard class 4.

Keywords: antiparasitic combined drugs, acute toxicity, rats, mice

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Tokar V. V., Musaev M. B., Novik T. S. Assessment of acute toxicity of two antiparasitic combined drugs from the group of avermectins and piretroids. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2025;19(1):76–82. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2025-19-1-76-82>

© Tokar V. V., Musaev M. B., Novik T. S., 2025

Введение

Несмотря на наличие эффективных и качественных противопаразитарных препаратов, разработка более совершенных лекарственных средств, которые сочетали бы в себе высокую эффективность, безопасность, просто-

ту применения и доступность, всегда является актуальной исследовательской задачей.

Важным этапом в процессе создания новых лекарственных препаратов является проведение доклинических исследований на лабораторных животных, в частности, оценка острой

токсичности при различных путях введения, что и явилось предметом нашей предшествующей работы и настоящей статьи^{1,2}.

В состав препаратов входят два действующих вещества из групп авермектинов и пиретроидов. Механизм действия авермектинов заключается в блокировке передачи электрической активности в нервных и мышечных клетках беспозвоночных, в основном, за счет усиления эффектов глутамата на глутамат-управляемом хлоридном канале, который является специфичным для первичноротых беспозвоночных [9] с незначительным воздействием на рецепторы гамма-аминомасляной кислоты [1, 2, 4]. Это вызывает приток ионов хлорида в клетки, что приводит к гиперполяризации и последующему параличу нервно-мышечной системы беспозвоночных. Сопоставимые дозы не токсичны для млекопитающих, поскольку они не обладают специфичными для первичноротых глутамат-управляемыми хлоридными каналами [3, 9].

Механизм действия пиретроидов заключается во взаимодействии с натриевыми каналами и индукции длительной деполяризации в нейронах. Пиретроиды делятся на два типа в зависимости от структуры соединения, а также от их действия и вызываемых ими нежелательных симптомов. Использование пиретроидов I типа может привести к синдрому тремора, характеризующемуся дрожанием всего тела, агрессивным поведением, повышенной чувствительностью и атаксией. Механизм действия пиретроидов I типа заключается в изменении конформации натриевых каналов во время их открытия и закрытия в мембранах нейронов. Пиретроиды II типа вызывают слюнотечение, синдром хореатетоза – слюнотечения и двигательные нарушения у млекопитающих. Помимо воздействия на натриевые каналы, эти соединения, как известно, влияют на хлоридные каналы, в том числе на ГАМК-зависимые [6-8].

Материалы и методы

Исследования проводили в виварии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и в ВГНКИ в период с 14.03.2023 по 11.03.2024 гг.

Эксперимент проводили на половозрелых аутбредных крысах массой тела 180–210 г и мышах массой тела 18–21 г (самцах). Животных получали из питомника «Филиал «Андреевка» «Научного центра биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Животных содержали в виварии согласно санитарным правилам и на стандартном рационе в соответствии с нормативными документами^{3,4}. Крыс и мышей содержали в поликарбонатных клетках по 6 голов в каждой. В качестве подстилки использовали древесные опилки. Крыс и мышей содержали в отдельных боксах.

Корм представлял собой сухой брикетированный корм ПК-120 ГОСТ Р 51849-2011 Р.5 (ООО «Лабораторкорм», Москва). Поили животных водопроводной водой⁵. Воду давали крысам и мышам *ad libitum* из стандартных поилок. Животных содержали в контролируемых условиях при температуре воздуха 20–22 °С и относительной влажности 60–70%. Освещение – естественно-искусственное (12 ч свет/12 ч темнота).

Каждая опытная группа крыс и мышей состояла из 6 животных. Перед опытом у животных отбирали корм и воду. Через два часа животных взвешивали, распределяли по группам и вводили препарат. Препараты использовали без разведения.

Препарат ЦА-17 вводили внутривентрикулярно однократно с помощью желудочного зонда в следующих дозах: крысам – 4000, 5000, 6000, 7500 и 800 мг/кг; мышам – 1000, 2000, 5000, 6000 и 7000 мг/кг. При исследовании накожной токсичности испытуемый препарат наносили однократно на кожу крысам и мышам в дозах 5000, 7500 и 5000 мг/кг.

¹Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005.

²Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012.

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

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

⁵Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества. ГОСТ Р 51232-1998.

Внутрижелудочное введение препарата ЦА-18 проводили крысам в дозах 2500, 3000, 3500, 5000 и 5500 мг/кг и мышам – 1000, 2500, 3500, 4000 и 5000 мг/кг. Накожные аппликации проводили крысам и мышам соответственно в дозах 5000 и 2500 мг/кг.

Во всех случаях объем вводимых препаратов не превышал допустимый для внутрижелудочного или кожного введения крысам и мышам.

В течение 14 сут после введения препаратов вели наблюдение за животными; в случае гибели проводили вскрытие павших животных. Также определяли сроки, характер и степень проявления симптомов интоксикации; отмечали особенности поведения, приема корма и воды. После окончания периода наблюдений животных подвергали эвтаназии дислокацией шейных позвонков и проводили макроскопическое исследование основных внутренних органов и полостей⁶.

Критериями оценки острой токсичности были: падеж опытных животных и сроки их гибели, клиническая картина интоксикации, поведенческие реакции, макроскопический

анализ органов, павших и подвергнутых эвтаназии в конце эксперимента животных.

В настоящем исследовании было использовано 84 крысы и 72 мыши. При расчете значений LD_{50} и других параметров острого токсического действия препаратов использовали пробит-анализ [5].

Результаты и обсуждение

Поскольку оба препарата представляли собой оригинальные комбинированные составы, и заранее трудно было прогнозировать их токсические свойства, то в начале исследований проводили предварительные опыты с целью ориентировочного определения диапазона доз для введения. Также следует учесть, что одновременно шла работа по отработке и усовершенствованию промежуточных составов в отношении потребительских и других свойств посредством изменения формообразующей смеси.

Результаты внутрижелудочного введения препаратов ЦА-17 и ЦА-18 крысам приведены соответственно в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Результаты внутрижелудочного введения препарата ЦА-17 крысам

Table 1

Results of intragastric administration of the drug CA-17 to rats

Доза препарата, мг/кг	Число крыс в опыте	Число погибших крыс после однократного введения препарата ЦА-17 в различных дозах, сутки								Итого
		1	2	3	4	5	6	7	14	
4000	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
5000	6	1	0	0	0	0	0	0	0	1/6
6000	6	3	0	0	0	0	0	0	0	3/6
7500	6	5	0	0	0	0	0	0	0	5/6
8000	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6/6

После введения крысам препарата ЦА-17 в самой нижней дозе 4000 мг/кг гибели животных не отмечали. Дозы в диапазоне от 5000 до 8000 мг/кг приводили к падежу крыс; отмечена четкая зависимость «доза-эффект» (табл. 1). Гибель крыс после введения указанных токсических доз имела место в первые сутки после введения испытуемого препарата.

Введение крысам препарата ЦА-18 в двух дозах 1000 и 2500 мг/кг не привело к падежу животных. Дозы в диапазоне от 3000 до 5500 мг/кг были токсическими и летальными (табл. 2). Гибель крыс после введения испытуемого препарата в указанных дозах имела место в первые сутки после введения.

⁶ Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Таблица 2

Результаты внутрижелудочного введения препарата ЦА-18 крысам

Table 2

Results of intragastric administration of the drug CA-18 to rats

Доза препарата, мг/кг	Число крыс в опыте	Число погибших крыс после однократного введения препарата ЦА-18 в различных дозах, сутки								Итого
		1	2	3	4	5	6	7	14	
1000	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
2500	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
3000	6	1	0	0	0	0	0	0	0	1/6
3500	6	3	0	0	0	0	0	0	0	3/6
5000	6	5	0	0	0	0	0	0	0	5/6
5500	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6/6

При вскрытии павших крыс отмечали острую застойную гиперемию легких, острую застойную гиперемию печени, отек глиссоновой капсулы, кровоизлияния в паренхиме и отёк поджелудочной железы.

В таблицах 3 и 4 приведены данные по частоте гибели мышей после однократного внутрижелудочного введения испытуемых препаратов.

Гибели животных не установлено только при введении препарата ЦА-17 в дозе 1000 мг/кг. Гибель мышей имела место в первые сутки после введения испытуемого препарата.

После введения мышам препарата ЦА-18 в дозе 1000 мг/кг гибель животных отсутствовала. Дозы в диапазоне от 2500 до 5000 мг/кг привели к падежу мышей (табл. 4), который регистрировали на 1-е сутки после введения.

Таблица 3

Частота гибели мышей после внутрижелудочного введения препарата ЦА-17

Table 3

Frequency of death of mice after intragastric administration of the drug CA-17

Доза препарата, мг/кг	Число мышей в опыте	Число погибших мышей после однократного введения препарата ЦА-17 в различных дозах через, сутки								Итого
		1	2	3	4	5	6	7	14	
1000	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
2000	6	1	0	0	0	0	0	0	0	1/6
5000	6	3	0	0	0	0	0	0	0	3/6
6000	6	5	0	0	0	0	0	0	0	5/6
7000	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6/6

Таблица 4

Частота гибели мышей после внутрижелудочного введения препарата ЦА-18

Table 4

Frequency of death of mice after intragastric administration of the drug CA-18

Доза препарата, мг/кг	Число мышей в опыте	Число погибших мышей после однократного введения препарата ЦА-18 в различных дозах через, сутки								Итого
		1	2	3	4	5	6	7	14	
1000	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6
2500	6	2	0	0	0	0	0	0	0	2/6
3500	6	4	0	0	0	0	0	0	0	4/6
4000	6	5	0	0	0	0	0	0	0	5/6
5000	6	6	0	0	0	0	0	0	0	6/6

Введение мышам препарата ЦА-17 в дозах 2000–7000 мг/кг и ЦА-18 в дозах 2500–5000 мг/кг привело к развитию выраженных симптомов интоксикации: возбуждению, беспокойству, одышке, тахикардии, конвульсии. Выраженность указанных симптомов зависела от вводимой дозы.

Определение токсикологических параметров при накожном пути введения для обоих препаратов имеет особое значение, поскольку планируется применять их на сельскохозяйственных животных в виде пур-она.

После нанесения препаратов ЦА-17 в дозах 5000 и 7500 мг/кг и препарата ЦА-18 в дозе

5000 мг/кг гибели опытных животных не отмечали в течение всего периода наблюдений.

Наблюдали следующие симптомы интоксикации: груминг, беспокойство, возбуждение; животные принимали неестественные позы, выгибали спины, кожа в месте нанесения собиралась в складки, подергивалась. После применения препаратов на месте нанесения у лабораторных животных сохранялась маслянистая пленка, проходящая через 6–24 ч.

Обобщенные результаты по оценке острого токсического действия препаратов ЦА-17 и ЦА-18 приведены в таблице 5.

Таблица 5

Токсикологические параметры препаратов ЦА-17 и ЦА-18

Table 5

Toxicological parameters of drugs CA-17 and CA-18

Значения токсикологических параметров, мг/кг				
ЛД ₁	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₉₉
Препарат ЦА-17 крысы внутрижелудочно				
3722	4926	6072 (5208÷6975)	7485	9905
Препарат ЦА-17 мыши внутрижелудочно				
855	2071	4008 (2340÷6094)	7758	18787
Препарат ЦА-17 крысы накожно				
ЛД ₅₀ более 7500 мг/кг				
Препарат ЦА-17 мыши накожно				
ЛД ₅₀ более 5000 мг/кг				
Препарат ЦА-18 крысы внутрижелудочно				
1939	2814	3716 (3103÷4496)	4908	7122
Препарат ЦА-18 мыши внутрижелудочно				
1300	2070	2929 (1454÷3603)	4143	6595
Препарат ЦА-18 крысы накожно				
ЛД ₅₀ более 5000 мг/кг				
Препарат ЦА-18 мыши накожно				
ЛД ₅₀ более 2500 мг/кг				

Заключение

При изучении острой пероральной токсичности препарата ЦА-17 на крысах и мышах ЛД₅₀ составила соответственно 6072 и 4008 мг/кг, препарата ЦА-18 соответственно 3716 и 2929 мг/кг.

Согласно гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препараты ЦА-17 и ЦА-18 относятся к 3 классу опасности.

При изучении острой накожной токсичности препарата ЦА-17 на крысах и мышах

ЛД₅₀ составляет соответственно более 7500 и 5000 мг/кг, а для препарата ЦА-18 – более 5000 и 2500 мг/кг.

Необходимо отметить, что дозы для крыс и мышей были максимально возможными для аппликации на неповрежденную кожу. В связи с этим, по параметрам накожной токсичности для крыс и мышей согласно гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76), оба препарата относятся к 4 классу опасности.

Низкая токсичность препаратов при накожном нанесении является хорошей харак-

теристикой с учетом того, что они будут рекомендованы для применения в виде пур-он.

Список источников / References

1. Bloomquist J. R. Ion Channels as Targets for Insecticides. *Annual Review of Entomology*. 1996; 41: 163–190. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.41.010196.001115>
2. Bloomquist J. R. Chloride channels as tools for developing selective insecticides. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology*. 2003; 54 (4): 145–156. <https://doi.org/10.1002/arch.10112>
3. Bloomquist J. R. Toxicology, mode of action and target site-mediated resistance to insecticides acting on chloride channels. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*. 1993; 106 (2): 301–314. [https://doi.org/10.1016/0742-8413\(93\)90138-b](https://doi.org/10.1016/0742-8413(93)90138-b)
4. Cully D. F., Vassilatis D. K., Liu K. K., Paress P. S., Van der Ploeg L. H. T., Schaeffer J. M., Arena J. P. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1994; 371 (6499): 707–711. <https://doi.org/10.1038/371707a0>
5. Finney D. J. Probit Analysis. 3rd ed. Cambridge University Press, 1971; 350.
6. Kosta L. G. Neurotoxicity of organochlorine and pyrethroid pesticides. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015; 131. 135–148. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62627-1.00009-3>
7. Sally M. Bradberry, Sarah A. Cage, Alex T. Proudfoot & J. Allister Vale. Poisoning due to Pyrethroids. *Review Article*. 2012; 93–106. <https://doi.org/10.2165/00139709-200524020-00003>
8. Soderlund D. M. Molecular mechanisms of neurotoxicity of pyrethroid insecticides: recent advances. *Archives of Toxicology*. 2012; 86. 165–181. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0726-x>
9. Wolstenholme A. J. Glutamate-gated Chloride Channels. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287 (48): 40232–40238. <https://doi.org/10.1074/jbc.r112.406280>

Статья поступила в редакцию 02.12.24; одобрена после рецензирования 25.01.25; принята к публикации 07.02.25

Об авторах:

Токарь Варвара Вениаминовна, соискатель лаборатории экспериментальной терапии.

Мусаев Маулды Баудинович, доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальной терапии; SPIN-код: 2652-9435, Researcher ID: U-8287-2018, Scopus ID: 56088908400.

Тамара Самуиловна Новик, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной терапии; SPIN-код: 8456-3915, Researcher ID: U-6372-2018, Scopus ID: 6601960888.

Вклад авторов:

Токарь В. В. – проведение исследований, критический анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Мусаев М. Б. – проведение исследований, критический анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Новик Т. С. – проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

The article was submitted 02.12.2024; approved after reviewing 25.01.2025; accepted for publication 07.02.2025

About the authors:

Tokar Varvara V., aspirant of the laboratory of experimental therapy

Musaev Mauldy B., Doctor of Veterinary Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Experimental Therapy, SPIN: 2652-9435, Researcher ID: U-8287-2018, Scopus ID: 56088908400.

Novik Tamara S., Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Experimental Therapy; SPIN: 8456-3915, Researcher ID: U-6372-2018, Scopus ID: 6601960888.

Contribution of the authors:

Tokar V. V. – conducting research, critical analysis and interpretation of the obtained data, preparing the article.

Musaev M. B. – conducting research, critical analysis and interpretation of the obtained data, preparing the article.

Novik T. S. – conducting research, analysis and interpretation of the obtained data.

All authors have read and approved the final manuscript.