

УДК 619:615.015.38

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-3-90-98

Фармако-токсикологическая оценка противопаразитарного препарата для собак и кошек «Гельминтал Мини сироп»

Гульнара Бакитовна Арисова¹, Михаил Владимирович Арисов¹,
Ирина Анатольевна Степанова¹, Василий Васильевич Христенко²

¹Всероссийский 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, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: g.arisova@vniigis.ru

²Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов, 123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5

Поступила в редакцию: 09.08.2020; принята в печать: 11.08.2020

Аннотация

Цель исследований – провести фармако-токсикологическую оценку препарата «Гельминтал Мини сироп» на основе комбинации моксидектина и толтразурила.

Материалы и методы. Исследование проводили на 64 белых крысах-самцах и 40 белых мышах. Каждый вид животных разделили на 4 равноценные группы по 6–10 животных в каждой. При изучении острой токсичности препарат в виде сиропа (без разведения) вводили животным однократно в дозах 11 400 мг/кг, 22 800 и 28 500 мг/кг, при изучении субхронической токсичности препарат вводили ежедневно в течение 14 сут в дозах 570 мг/кг, 1425 и 2850 мг/кг (1/10 и 1/20 и 1/50 от максимально возможной для введения в желудок по результатам острого опыта). При исследовании острой токсичности за животными наблюдали в течение 14 сут; отмечали общее состояние и поведение животных, изменения массы тела, проявление симптомов интоксикации и возможную гибель. При изучении субхронической токсичности в течение всего периода применения препарата (14 сут) наблюдали за животными; на 15-е и 24-е сутки опыта проводили эвтаназию, отбирали кровь для определения гематологических и биохимических показателей, проводили макроскопическое исследование органов.

Результаты и обсуждение. В дозах препарата 11 400 мг/кг, 22 800 и 28 500 мг/кг гибель животных не регистрировали; не отмечено проявления признаков интоксикации за весь период наблюдений. ЛД₅₀ препарата «Гельминтал Мини сироп» превышает дозу 28500 мг/кг, т. е. препарат относится к 4 классу опасности. В результате изучения субхронической токсичности установлено, что дозы препарата 570 мг/кг, 1425 и 2850 мг/кг при пероральном применении в течение 14 сут являются недействующими.

Ключевые слова: «Гельминтал Мини сироп», толтразурил, моксидектин, острая токсичность, субхроническая токсичность, белые крысы, белые мыши

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

Конфликт интересов отсутствует

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

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-90-98>

© Арисова Г. Б., Арисов М. В., Степанова И. А., Христенко В. В., 2020



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

Pharmaco-toxicological Assessment of Antiparasitic Drug for Dogs and Cats "Gelmintal Mini Syrup"

Gulnara B. Arisova¹, Mikhail V. Arisov¹, Irina A. Stepanova¹, Vasilii V. Khristenko²

¹All-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, B. Cheremushkinskaya st., Moscow, Russia, 117218, e-mail: g.arisova@vniigis.ru

²Russian State Center for Quality and Standardization of Animal Drugs and Feed, 5, Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022

Received on: 09.08.2020; accepted for printing on: 11.08.2020

Abstract

The purpose of the research is conducting pharmaco-toxicological assessment of Gelmintal Mini Syrup based on a combination of moxidectin and toltrazuril.

Materials and methods. The study was carried out on 64 white male rats and 40 white mice. Each animal species was divided into 4 equivalent groups of 6–10 animals each. When studying acute toxicity, the drug was administered in the form of a syrup (without dilution) to animals once at doses of 11 400, 22 800 and 28 500 mg/kg; when studying subchronic toxicity, the drug was administered daily for 14 days at doses of 570, 1425 and 2850 mg/kg (1/10 and 1/20 and 1/50 of the maximum possible dose administered into the stomach according to the vivisection results). When studying acute toxicity, the animals were followed up for 14 days; we recorded the general condition and behavior of the animals, changes in their body weight, the manifestation of toxic symptoms or possible death. When studying subchronic toxicity, the animals were followed up during the entire period of the drug use (14 days); on the 15th and 24th days of the experiment, we performed euthanasia, collected the blood to determine hematological and biochemical values, and carried out macroscopic examination of the organs.

Results and discussion. We did not record the animals' death at doses of 11 400, 22 800 and 28 500 mg/kg; and no signs of intoxication were noted for the entire follow-up period. LD50 of Gelmintal Mini Syrup exceeds the dose of 28500 mg/kg, i.e. the drug is classified as the 4th hazard class. The results of the studied subchronic toxicity showed that the drug was inactive at doses of 570 mg/kg, 1425 and 2850 mg/kg when administered orally for 14 days.

Keywords: "Gelmintal Mini Syrup", toltrazuril, moxidectin, acute toxicity, subchronic toxicity, white rats, white mice

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

For citation: Arisova G. B., Arisov M. V., Stepanova I. A., Khristenko V. V. Pharmaco-toxicological Assessment of Antiparasitic Drug for Dogs and Cats "Gelmintal Mini Syrup". *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (3): 90–98. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-90-98>

Введение

Доклинические токсикологические исследования фармакологического средства проводят для установления характера и выраженности его повреждающего действия на организм экспериментальных животных и оценки его безопасности [6].

Согласно Правилам проведения доклинических и клинических исследований [5], к доклиническим относится изучение общетоксических свойств лекарственного средства, в том числе острой, субхронической (хронической) токсичности и местно-раздражающего действия средства.

Препарат «Гельминтал Мини сироп» (организация-разработчик Neoterica GmbH, Германия) относится к фармакотерапевтической группе противопаразитарных средств в комбинациях. Новая комбинация моксидектина и толтразурила обеспечивает его широкий спектр противопаразитарного действия в отношении паразитирующих у собак и кошек видов кокцидий (*Isospora* spp., *Cystoisospora* spp.), личиночных и половозрелых стадий развития кишечных нематод, в том числе *Toxocara canis*, *Toxocara mystax* (*Toxocara cati*), *Toxascaris leonina*, *Uncinaria stenocephala*, *Trichuris vulpis*, *Ancylostoma caninum*.

Толтразурил – производное триазинона, обладает выраженным кокцидиоцидным действием на стадиях внутриклеточного развития паразитов. Блокируя дыхательные ферменты кокцидий, оказывает повреждающее действие на митохондрии и процессы деления ядра кокцидий, нарушая процесс формирования макрогаметоцитов.

Моксидектин – полусинтетическое соединение группы милбемицинов (макроциклические лактоны); активен 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. Максимальная концентрация моксидектина в плазме крови достигается в течение 2–4 ч, из организма соединение выводится в основном в неизмененном виде с фекалиями.

При изучении токсичности препарата на основе толтразурила – кокцидона суспензии 5%, установлена максимальная переносимая доза, при которой не отмечают гибели лабораторных животных – 17500 мг/кг; ЛД₅₀ для мышей составила 23750,7±938,7 мг/кг, для крыс – 28541,7±1666,1 мг/кг, что дает основание отнести данный препарат к 4 классу опасности [4]. При изучении параметров острой токсичности толтразурила у мышей при введении препаратов стоп-кокцид, эйметерм 5% и байкоккс 5% в дозах 250–1500 мг/кг массы животного гибели мышей не отмечали. По данным других исследований препараты эйметерм и байкоккс относятся к 3 классу опасности [2, 3].

В результате изучения токсикологических свойств комплексного препарата «Инспектор Квадро Табс», содержащего моксидектин, было установлено, что препарат также относится к 4 классу опасности. При однократном пероральном применении мышам ЛД₅₀, рассчитанная по методу Кербера, составила 14800 мг/кг массы животного; ЛД₅₀, рассчитанная по методу Миллера и Тейнтера, составила 13800 (11459,1÷16140,9) мг/кг, а в субхроническом опыте на крысах установлены пороговые дозы: 1691 мг/кг, 846 и 338 мг/кг [7]. При исследованиях токсичности гельминтала таблеток (моксидектин + празиквантел) было установлено, что ЛД₅₀ препарата составляет 7100±916,7 мг/кг, доза 355 мг/кг в сутки является пороговой, а доза 142 мг/кг в сутки – недействующей [1].

Целью работы было проведение фармако-токсикологической оценки на лабораторных животных препарата для кошек и собак «Гельминтал Мини сироп» на основе комбинации моксидектина и толтразурила.

Материалы и методы

Исследования проводили на 24 крысах-самцах исходной массой тела 200–220 г и 40 белых мышах исходной массой 19–22 г. В каждом исследовании животных разделяли на 4 равноценные группы по 10 мышей или 6 крыс в каждой (3 опытные и 1 контрольная).

Препарат вводили в виде сиропа без введения, натошак однократно с помощью внутрижелудочного зонда крысам в дозах 1,0; 2,0 и 2,5 мл на 100 г массы животного, а мышам 0,10; 0,20; 0,25 мл на 10 г массы животного, что соответствует дозам препарата 11400 мг/кг, 22800 и 28500 мг/кг. Животным контрольной группы вводили питьевую воду в дозе 2,5 мл на 100 г или 0,25 мл на 10 г массы тела (табл. 1).

За животными наблюдали в течение 14 сут после введения препарата; контроль массы тела животных опытных и контрольных групп проводили в день постановки опыта до введения препарата, а также на 1, 3, 7, 9 и 14-е сутки. Вели наблюдение также за общим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации и возможной гибелью.

Субхроническую токсичность препарата «Гельминтал Мини сироп» исследовали на 40 крысах-самцах массой тела 195–215 г. Для

Таблица 1

Дозы препарата «Гельминтал Мини сироп» при изучении острой токсичности на белых крысах и белых мышах

Группа	Число крыс в группе	Доза, мл/100 г	Число мышей в группе	Доза, мл/10 г	Доза, мг/кг
1 опытная	6	1,0	10	0,10	11400
2 опытная	6	2,0	10	0,20	22800
3 опытная	6	2,5	10	0,25	28500
Контрольная	6	2,5	10	0,25	Вода

исследования были сформированы 3 опытные и 1 контрольная группы по 10 особей в каждой. Препарат вводили внутривентриально ежедневно в течение 14 сут в дозах 570 мг/кг, 1425 и 2850 мг/кг, что составляет 1/10 и 1/20 и 1/50 от максимально возможной дозы для введения в желудок в соответствии с результатами исследования острой токсичности препарата. Препарат вводили без разведения, натошак однократно с помощью внутривентриального зонда в дозах 0,05; 0,125 и 0,25 мл на 100 г массы животного, что соответствует вышеуказанным дозам, животным контрольной группы вводили питьевую воду в дозе 0,25 мл на 100 г массы тела.

Относительная масса внутренних органов считается универсальным и простым показателем токсического действия препаратов при их длительном применении животным. Вычисление относительной массы каждого органа (S) проводили по формуле:

$$S = (m / M) \times 100 ,$$

где m – масса органа, г; M – масса тела животного, г.

В течение всего периода применения препарата наблюдали за общим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации и возможной гибелью. Для оценки функционального состояния центральной нервной системы осуществляли визуальный контроль за двигательной активностью и реакцией на внешние раздражители, массу тела животных регистрировали на 1, 7 и 14-е сутки опыта. На 15 и 24-е сутки опыта (на 1 и 10-е сутки после последнего введения препарата) половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии, отбирали пробы крови для определения гематологических и биохимических показателей, а также для

оценки степени обратимости возможных токсических процессов после многократного применения препарата.

Показатели крови животных определяли на гематологическом анализаторе PCE 90-vet (Китай); для подсчета лейкоцитарной формулы мазки крови окрашивали по Романовскому-Гимзе с использованием набора для исследований Haemocraftx (Россия), которые исследовали под микроскопом Levenhuk D670T (США); биохимические показатели крови определяли на анализаторе Biosystems A-15 (Испания). Для макроскопического исследования внутренних органов животных отбирали пробы печени, легких, почек, сердца, селезенки, желудка и кишечника у крыс всех групп, определяя их массу и рассчитывая массовые коэффициенты.

Статистическую обработку данных проводили в два этапа. На первом этапе проверяли гипотезу о равенстве дисперсий контрольной выборки и каждой из тестовых выборок (критерий Фишера, 0,05 пороговая вероятность). Далее проверяли гипотезу о равенстве средних значений выборок (критерий Стьюдента, приближение Крамера-Уэлча, 0,05 пороговая вероятность).

Результаты и обсуждение

В результате исследования острой токсичности препарата «Гельминтал Мини сироп» на белых крысах и белых мышах было установлено, что в тестируемых дозах 28500 мг/кг, 22800 и 11400 мг/кг гибель животных не регистрировали. Кроме того, за весь период наблюдений не отмечали проявления признаков интоксикации. Сразу после введения препарата в дозах 22800 и 28500 мг/кг наблюдали временное угнетение общего состояния животных, вероятно, связанное с большим объемом вводимого вещества. Через 2 ч признаки

апатии проходили и все животные адекватно реагировали на внешние раздражители, в норме принимали корм и воду. При дальнейшем наблюдении в течение 14 сут общее состояние животных всех опытных групп было также удовлетворительным, изменений в поведении крыс и мышей не выявляли, аппетит и жажда животных соответствовали норме. При оценке состояния ЦНС животных не отмечено нарушений координации движений и судорог; тонус скелетных мышц соответствовал норме; реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной. При внешнем осмотре шерсть подопытных животных была гладкой, блестящей, без алопеций, целостность кожного покрова не нарушена, гиперемия отсутствовала, цвет видимых слизистых оболочек соответствовал норме. При наблюдении за физиологическими функциями организма животных было отмечено, что частота и глубина дыхательных движений, ритм сердечных сокращений не изменены, каловые массы животных темно-коричневого цвета, плотной консистенции, характерной овально-продолговатой формы со специфическим запахом, их количество соответствовало объему потребленного корма. Во все периоды взвешивания статистически значимых изменений массы тела животных, получивших препарат, по сравнению с контрольными аналогами не обнаруживали, а

показатели процента прироста живой массы опытных групп не претерпели достоверных изменений по сравнению с аналогичным показателем контрольных групп.

Установлено, что доза 28500 мг/кг не привела к гибели животных и ЛД₅₀ препарата «Гельминтал Мини сироп» превышает дозу 28500 мг/кг. Таким образом, согласно общепринятой гигиенической классификации препарат «Гельминтал Мини сироп» относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

В результате изучения субхронической токсичности препарата при клинических осмотрах животных в течение эксперимента признаков интоксикации у крыс опытных групп отмечено не было. Общее состояние животных оставалось удовлетворительным; поведение, аппетит и жажда не изменялись, судороги отсутствовали. Двигательная активность была сохранена, реакция на внешние раздражители была адекватной. Показатели живой массы крыс 1, 2, 3-й опытных и контрольной групп на первые сутки эксперимента составляли соответственно 204,15±1,79 г, 204,74±2,31, 203,79±1,76 и 202,21±1,91 г, что свидетельствует об однородности сформированных экспериментальных групп животных (табл. 2). Масса крыс опытных групп во все периоды взвешивания статистически достоверно не отличалась от показателей контрольных животных.

Таблица 2

Динамика прироста массы тела у крыс, получавших «Гельминтал Мини сироп» в трех дозах в течение 14 сут (n = 10)

Сутки опыта	Масса крыс контрольной группы, г	Масса крыс (г), получавших препарат в дозах (мг/кг)		
		2850	1425	570
1	202,21 ± 1,91	204,15 ± 1,79	204,74 ± 2,31	203,79 ± 1,76
7	220,09 ± 1,94	219,36 ± 1,69	220,71 ± 2,17	219,53 ± 1,77
14	240,40 ± 1,92	238,49 ± 1,62	237,77 ± 2,23	236,74 ± 1,52
% к исходной массе тела	18,86 ± 0,27	16,83 ± 0,70	16,16 ± 0,31	16,18 ± 0,41

Примечание: * – здесь и далее P ≤ 0,05.

Результаты расчетов массовых коэффициентов приведены в табл. 3 и свидетельствуют о том, что в дозах 570 мг/кг, 1425 и 2850 мг/кг массовые коэффициенты всех органов животных на первые сутки после последнего введения препарата статистически достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

Также не выявлено достоверных отличий в показателях массовых коэффициентов органов опытных животных по сравнению с контрольными через 10 сут после последнего введения исследуемого препарата (табл. 4).

Результаты макроскопического исследования внутренних органов в опытных и контрольных группах не различались, поэтому приведе-

Таблица 3

Массовые коэффициенты органов крыс через сутки после последнего применения препарата (n = 5)

Орган	Контроль	Дозы, мг/кг		
		2850	1425	570
Печень	3,95 ± 0,11	4,13 ± 0,19	4,62 ± 0,12	4,85 ± 0,16
Почки	0,72 ± 0,06	0,75 ± 0,03	0,71 ± 0,04	0,78 ± 0,05
Селезенка	0,58 ± 0,04	0,55 ± 0,04	0,44 ± 0,03	0,42 ± 0,04
Легкие	0,77 ± 0,06	0,84 ± 0,05	0,75 ± 0,06	0,81 ± 0,07
Сердце	0,44 ± 0,05	0,43 ± 0,03	0,40 ± 0,03	0,39 ± 0,04

Таблица 4

Массовые коэффициенты органов крыс через 10 сут после последнего применения препарата (n = 5)

Орган	Контроль	Дозы, мг/кг		
		2850	1425	570
Печень	4,18 ± 0,15	5,18 ± 0,14	5,16 ± 0,12	5,09 ± 0,11
Почки	0,82 ± 0,04	0,80 ± 0,04	0,77 ± 0,04	0,85 ± 0,05
Селезенка	0,57 ± 0,04	0,59 ± 0,06	0,60 ± 0,05	0,62 ± 0,05
Легкие	0,81 ± 0,05	0,88 ± 0,07	0,87 ± 0,06	0,91 ± 0,07
Сердце	0,45 ± 0,03	0,44 ± 0,04	0,40 ± 0,03	0,42 ± 0,04

ны «средние» данные некропсии для всех групп. Выделений из естественных отверстий у крыс не обнаружено, зубы сохранены, видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, блестящие, деформации или отека конечностей не выявлено, шерсть блестящая, без alopecий, развитие наружных половых органов соответствует физиологической норме.

При вскрытии животных установлено, что в грудной и брюшной полости выпот отсутствовал, внутренние органы находились в анатомически правильном положении. При макроскопическом исследовании печени, легких, почек, сердца, селезенки изменений в органах не обнаружено, форма и величина органов, а также консистенция и строение при разрезе соответствуют физиологическим

нормам для данного вида животных; таких патологических изменений кожи, как отек, гиперемия, язва, сыпь у животных не наблюдали. При проведении патологоанатомического вскрытия на 24-е сутки опыта не выявлено каких-либо отличий в макроскопическом строении органов крыс опытных групп в сравнении с контрольными аналогами.

Для объективной фармако-токсикологической оценки препарата в формате настоящих исследований необходимо определение гематологических показателей периферической крови крыс, так как состояние крови является важным аспектом токсикологических исследований. Результаты гематологических исследований на 15 и 24-е сутки опыта обобщены в табл. 5 и 6.

Таблица 5

Морфогематологические показатели крыс через 1 сутки после 14-суточного применения препарата (n = 5)

Показатель	Контроль	Дозы, мг/кг		
		2850	1425	570
Гематокрит, %	45 ± 2,9	42 ± 3,5	43 ± 2,8	38 ± 1,5
Гемоглобин, г/л	124 ± 7,9	133 ± 2,4	128 ± 5,7	135 ± 9,5
Эритроциты, × 10 ¹² /л	7,5 ± 1,3	7,2 ± 1,5	6,6 ± 1,4	7,9 ± 2,6
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	8,9 ± 3,2	10,2 ± 3,8	9,4 ± 5,6	8,1 ± 4,8
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	560 ± 97	681 ± 125	612 ± 108	632 ± 114
<i>Лейкограмма, %</i>				
Палочкоядерные нейтрофилы	1,6 ± 0,8	0,4 ± 0,8	1,4 ± 1,2	1,4 ± 1,1

Окончание таблицы 5

Сегментоядерные нейтрофилы	25,5 ± 4,3	27,8 ± 4,5	35,9 ± 4,2	32,6 ± 4,6
Эозинофилы	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,2
Моноциты	5,3 ± 0,7	5,3 ± 0,5	4,1 ± 0,8	5,8 ± 1,4
Лимфоциты	63,2 ± 5,5	65,1 ± 6,4	57,5 ± 7,6	60,3 ± 6,8

Таблица 6

Морфогематологические показатели крыс через 10 сут после 14-суточного применения препарата (n = 5)

Показатель	Контроль	Дозы, мг/кг		
		2850	1425	570
Гематокрит, %	46,5 ± 1,4	46,2 ± 1,1	48,0 ± 2,2	44,3 ± 1,6
Гемоглобин, г/л	114 ± 6,3	134 ± 9,2	110 ± 6,9	126 ± 8,1
Эритроциты, × 10 ¹² /л	7,5 ± 0,2	8,1 ± 0,6	7,9 ± 0,5	8,2 ± 0,8
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	9,6 ± 1,5	8,8 ± 4,4	10,1 ± 2,0	8,4 ± 1,3
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	643 ± 32,5	706 ± 46,3	620 ± 27,4	582 ± 15,3
<i>Лейкограмма, %</i>				
Палочкоядерные нейтрофилы	0,2 ± 0,2	0,4 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,2
Сегментоядерные нейтрофилы	22,5 ± 2,7	25,4 ± 2,6	29,6 ± 4,1	22,5 ± 2,7
Эозинофилы	1,8 ± 0,4	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,4
Моноциты	5,6 ± 1,5	3,8 ± 0,3	5,2 ± 1,1	5,6 ± 1,5
Лимфоциты	67,2 ± 4,1	69,0 ± 5,3	64,3 ± 5,8	67,2 ± 4,1

В табл. 7 и 8 приведены результаты определения биохимических показателей сыворотки крови крыс на 1 и 10-е сутки после длительного применения препарата «Гельминтал Мини сироп».

Как видно из табл. 5–8, на 15 и 24-е сутки эксперимента (на 1 и 10-е сутки после последнего введения препарата) у крыс опытных групп не выявлено статистически достоверных изменений показателей крови по сравнению с контрольной группой.

Таблица 7

Биохимические показатели сыворотки крови крыс через 1 сутки после 14-суточного введения препарата (n=5)

Показатель	Контроль	Дозы, мг/кг		
		2850	1425	570
Билирубин общий, мкмоль/л	1,12 ± 0,1	2,05 ± 0,4	2,86 ± 0,3	2,55 ± 0,2
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,24 ± 0,06	0,35 ± 0,06	0,38 ± 0,07	0,31 ± 0,05
АСТ, Ед/л	135,2 ± 12,3	136,3 ± 10,6	140,6 ± 7,2	128,0 ± 9,5
АЛТ, Ед/л	46,6 ± 3,1	48,2 ± 7,4	39,6 ± 3,9	42,8 ± 4,5
Мочевина, ммоль/л	6,15 ± 0,18	7,26 ± 0,19	6,91 ± 0,20	7,54 ± 0,22
Креатинин, мкмоль/л	43,5 ± 2,8	42,9 ± 3,3	40,8 ± 2,5	38,2 ± 3,0
Общий белок, г/л	65,3 ± 1,4	61,7 ± 0,9	63,0 ± 1,8	60,6 ± 1,2
Щелочная фосфатаза, Ед/л	316 ± 8,6	327 ± 11,5	284 ± 15,6	295 ± 10,3
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	656 ± 19,0	621 ± 17,5	670 ± 29,3	597 ± 24,6
Глюкоза, ммоль/л	5,6 ± 0,9	5,8 ± 0,5	6,2 ± 0,8	4,4 ± 0,3
ЛДГ, Ед/л	989 ± 195	961 ± 142	1057 ± 113	773 ± 126

Таблица 8

Биохимические показатели сыворотки крови крыс через 10 сут после 14-суточного введения препарата (n = 5)

Показатель	Контроль	Дозы, мг/кг		
		2850	1425	570
Билирубин общий, мкмоль/л	2,6 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,3 ± 0,2	2,8 ± 0,2
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,74 ± 0,04	0,51 ± 0,03	0,48 ± 0,06	0,66 ± 0,05
АСТ, Ед/л	86,3 ± 6,5	104,6 ± 8,3	115,4 ± 9,9	90,2 ± 8,7
АЛТ, Ед/л	45,8 ± 7,0	39,8 ± 6,9	41,3 ± 6,5	52,1 ± 9,1
Мочевина, ммоль/л	7,1 ± 1,2	6,6 ± 1,5	6,8 ± 1,4	6,9 ± 0,5
Креатинин, мкмоль/л	43,1 ± 3,5	43,7 ± 3,6	41,0 ± 5,1	45,5 ± 4,7
Общий белок, г/л	67,2 ± 4,8	62,1 ± 4,4	58,3 ± 4,7	64,8 ± 2,6
Щелочная фосфатаза, Ед/л	345 ± 29,7	351 ± 63,6	380 ± 34,6	336 ± 57,2
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	658 ± 132,5	693 ± 128,2	610 ± 117,6	775 ± 140,1
Глюкоза, ммоль/л	4,7 ± 0,3	5,6 ± 0,5	4,9 ± 0,4	5,1 ± 0,6
ЛДГ, Ед/л	524 ± 69,7	433 ± 41,6	615 ± 74,9	496 ± 55,2

Суммируя все результаты эксперимента, можно сделать вывод, что дозы препарата «Гельминтал Мини сироп» 570 мг/кг, 1425 и 2850 мг/кг при пероральном применении в течение 14 сут являются недействующими.

Заключение

В результате проведенной фармако-токсикологической оценки препарата «Гельминтал Мини сироп» была изучена острая пероральная токсичность препарата на белых беспородных крысах и мышах и установлено, что ЛД50 препарата составляет более 28500 мг/кг и, согласно ГОСТу 12.1.007-76, препарат «Гельминтал Мини сироп» относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные. В субхроническом опыте на крысах установлено, что дозы 570 мг/кг, 1425 и 2850 мг/кг являются недействующими.

Литература

1. 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.
2. Журавлева А. З., Бирюкова Н. П. Сравнительная оценка острой токсичности толтразурила // Материалы докладов научно-практической конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2012. Вып. 13. С. 174–176.

3. Кузнецов Ю. Е. Сравнительная оценка острой токсичности препаратов Стоп-кокцид, Эйметерм суспензии 5% и Ваусох 5% при внутрижелудочном введении мышам // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. 2015. № 1. С. 108–111.
4. Поселов Д. С., Арисов М. В. Токсикологическая и терапевтическая оценка препарата «Кокцидон суспензия 5%» при кокцидиозе // Российский паразитологический журнал. 2014. № 2. С. 92–97.
5. Правила проведения доклинических и клинических исследований. Приказ Минсельхоза от 16.03.2018 № 101.
6. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 501–514.
7. 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. DOI: <https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj27>

References

1. Arisov M. V., Smirnova E. S. Pharmacotoxicological assessment of the new complex drug «Gelmintal» (tablets) based on moxidectin and praziquantel. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya = Veterinary, zootechnics and bitotechnology*. 2016; 6: 84–89. (In Russ.)
2. Zhuravleva A. Z., Biryukova N. P. Comparative assessment of the toltrazuril acute toxicity. *Mater. dokl. nauch. konf. Vseros. o-va gel'mintol. RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» =*

- Materials of the research and practice conference of All-Russian Helminthologist Society of Russian Academy of Sciences "Theory and practice of protection from parasitic diseases".* Moscow, 2012; 13: 174-176. (In Russ.)
3. Kuznetsov Yu. E. Comparative assessment of the acute toxicity of the drug Stop-coccid, Eimeterm suspension 5% and Baycox 5% for intragastric administration in mice. *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii = Regulatory issues in veterinary sciences.* 2015; 1: 108–111. (In Russ.)
 4. Poselov D. S., Arisov M. V. Toxicological and therapeutic assessment of drug «Coccidon suspension 5%» for coccidiosis in pigs. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology.* 2014; 2: 92-97. (In Russ.)
 5. Rules of non-clinical and clinical research studies Order No. 101 of Ministry of Agriculture under date of 16.03.2018.
 6. Manual on experimental (non-clinic) studies of new pharmacological substances / edited by R.U. Habriev. Moscow: Medicina, 2005; 832. (In Russ.)
 7. 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. DOI: <https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj27>