

Научная статья

УДК 619:615.015.4

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-421-431>

Токсикологические параметры препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида

Александр Вячеславович Бутенко¹, Владимир Александрович Оробец²,
Иван Валентинович Киреев³

¹⁻³Ставропольский государственный аграрный университет, Ставрополь, Россия

¹butenkoo.aleksandr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6045-3106>

²orobets@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4774-263X>

³kireev-iv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9372-4400>

Аннотация

Цель исследований – изучение фармако-токсикологических свойств препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида.

Материалы и методы. Изучение фармако-токсикологических свойств препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида проводили на базе лаборатории доклинических исследований факультета ветеринарной медицины Ставропольского государственного аграрного университета. Острую и хроническую токсичность, раздражающее действие препарата изучали согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012). Гематологические исследования лабораторных животных выполняли при помощи автоматического гематологического анализатора, биохимические исследования сыворотки крови – при помощи автоматического биохимического анализатора.

Результаты и обсуждение. Установлено, что препарат на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида по среднесмертельной пероральной дозе в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 относится к третьему классу опасности – вещества умеренно опасные; не обладает выраженной субхронической токсичностью и раздражающим действием. Многократное применение действующего вещества в течение 14 сут не вызывает достоверных изменений в клиническом состоянии, гематологическом и биохимическом профиле лабораторных животных.

Ключевые слова: орнидазол, левамизол гидрохлорид, острая токсичность, субхроническая токсичность, раздражающее действие

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

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Бутенко А. В., Оробец В. А., Киреев И. В. Токсикологические параметры препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 4. С. 421–431.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-421-431>

© Бутенко А. В., Оробец В. А., Киреев И. В., 2022



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

Original article

Toxicological parameters of the drug based on Ornidazole and Levamisole hydrochloride

Alexander V. Butenko¹, Vladimir A. Orobets², Ivan V. Kireev³¹⁻³ Stavropol State Agrarian University, Stavropol, Russia¹ butenkoo.aleksandr@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6045-3106>² orobets@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4774-263X>³ kireev-iv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9372-4400>

Abstract

The purpose of the research is the study of pharmaco-toxicological properties of the Ornidazole- and Levamisole hydrochloride-based drug.

Materials and methods. The pharmaco-toxicological properties of the Ornidazole- and Levamisole hydrochloride-based drug were studied in the premises of the Laboratory of Preclinical Studies, Faculty of Veterinary Medicine, Stavropol State Agrarian University. Acute and chronic toxicity, and irritant effect of the drug was studied under the Guidelines for Preclinical Studies of Drugs (2012). Hematological studies of laboratory animals were performed with an automatic hematological analyzer, and biochemical studies of the blood serum were done with an automatic biochemical analyzer.

Results and discussion. It has been found that the Ornidazole- and Levamisole hydrochloride-based drug belongs to the Hazard Class 3 for the median lethal oral dose in accordance with GOST 12.1.007–76 as moderately hazardous substances; it does not have a pronounced subchronic toxicity or irritant effect. Multiple use of the active substance for 14 days does not cause significant changes in the clinical condition, or in hematological and biochemical profile of laboratory animals.

Keywords: Ornidazole, Levamisole hydrochloride, acute toxicity, subchronic toxicity, irritant effect

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

There is no conflict of interests

For citation: Butenko A. V., Orobets V. A., Kireev I. V. Toxicological parameters of the drug based on Ornidazole and Levamisole hydrochloride. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16(4): 421–431. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-421-431>

© Butenko A. V., Orobets V. A., Kireev I. V., 2022

Введение

Кишечные простейшие – это одноклеточные организмы, принадлежащие к царству животных. В настоящее время известно более 20 000 видов простейших, из которых почти 10 000 видов паразитируют на беспозвоночных и позвоночных. До 60% населения мира инвазировано кишечными паразитами. Кишечные протозойные болезни являются основной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, в том числе, такие паразитозы как амебиаз, лямблиоз, трихомоноз и др. [3].

Эти болезни могут сопровождаться тяжелым клиническим течением и летальным исходом у человека и животных. В организме

хозяина могут обитать различные виды кишечных простейших в зависимости от степени тяжести течения заболевания. Симптомы инвазирования кишечными простейшими могут включать диарею, боль в области живота, тошноту или рвоту, абсцессы печени, колит и угнетенное состояние [3].

Лямблия (*Giardia lamblia*) считалась не опасным кишечным паразитом для животных и человека, но после того, как патогенность кишечного возбудителя была признана, для терапии стали использовать различные классы лекарственных средств [1]. В лечении пациентов, больных лямблиозом и другими кишечными протозойными заболеваниями,

используют производные нитроимидазола (метронидазол, тинидазол, секнидазол и орнидазол), бензимидазолы (альбендазол, mebendazole), нитазоксанид, фуразолидон, хинакрин, хлодохин и паромомицин [5].

Наиболее часто используемыми препаратами в терапии при протозойных болезнях в медицине и ветеринарии являются 5-нитроимидазолы [2]. Препараты этой группы активируются после проникновения в паразита и уничтожают микроорганизмы путем высвобождения токсичных, частично восстановленных промежуточных продуктов [4]. Тинидазол, секнидазол и орнидазол имеют длительный период полураспада, и эффективность лечения превышает 90% при однократном применении. Метронидазол имеет короткий период полураспада, и для достижения высокой эффективности лечения необходимы более длительные курсы – от 5 до 14 сут. Сообщается о побочных эффектах метронидазола у человека, таких как анорексия, металлический привкус, дисульфирамоподобный эффект, головная боль, головокружение, бессонница, раздражительность, невропатия, судороги, сыпь, лейкопения, гепатит и панкреатит [5].

Орнидазол является С-нитросоединением, представляющим собой 5-нитроимидазол, в котором атомы водорода в положениях 1 и 2 заменены 3-хлор-2-гидроксипропильной и метильной группами соответственно (рис. 1). Орнидазол используется для лечения протозойных и анаэробных бактериальных инфекций. Орнидазол входит в состав имидазолов, С-нитросоединения, вторичного спирта и хлорорганического соединения [6].

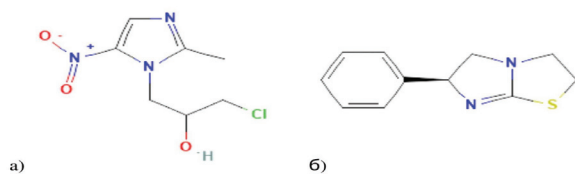


Рис. 1. Химическая структура:
а) орнидазола; б) левамизола гидрохлорида
[Fig. 1. Chemical structure:
a) ornidazole; b) levamisole hydrochloride]

Левамизол гидрохлорид – антигельминтное средство широкого спектра действия против паразитарных инвазий, вирусных и бактериальных инфекций. Левамизол ги-

дрохлорид представляет собой 6-фенил-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[2,1-*b*][1,3]тиазол с S-конфигурацией (см. рис. 1). Левамизол гидрохлорид используется (обычно в виде моногидрохлоридной соли) для лечения паразитарных инвазий у свиней, овец и крупного рогатого скота; ранее его использовали у людей в качестве адъюванта к химиотерапии для лечения различных видов рака (из-за его иммуномодулирующего действия) [6].

Цель наших исследований – изучение фармако-токсикологических свойств препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида.

Материалы и методы

Изучение фармако-токсикологических свойств препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида проводили на базе лаборатории доклинических исследований факультета ветеринарной медицины Ставропольского государственного аграрного университета.

Для оценки острой токсичности препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида были сформированы опытные и контрольные группы белых крыс линии Wistar массой тела $190,3 \pm 5,84$ г. Схема опыта приведена в таблице 1.

Суспензию препарата готовили с использованием эмульгатора «Полисорбат 80». Животным опытных групп вводили при помощи внутрижелудочного зонда приготовленную суспензию в разных дозах, контрольных – равный объем физиологического раствора.

Для оценки субхронической пероральной токсичности препарата были сформированы три опытные и одна контрольная группы белых крыс линии Wistar массой тела $185,3 \pm 3,15$ г. Препарат вводили при помощи внутрижелудочного зонда в течение 14 сут по схеме (табл. 2).

Гематологические исследования выполняли при помощи автоматического анализатора «PCE-90Vet» (США), биохимические исследования сыворотки крови – при помощи автоматического анализатора «ACCENT-200» (Польша).

Для изучения раздражающего действия препарата после его конъюнктивной аппликации лабораторным кроликам, использовали флюоресцеиновый тест: применяли раствор флюоресцеина, который наносили на поверхность роговицы лабораторных жи-

Таблица 1 [Table 1]

Схема опыта по оценке острой токсичности препарата
[Scheme of the experiment to assess the acute toxicity of the drug]

Группа [Groupe]	Число животных в группе [Number of animals in the group]	Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]
Опытная [Experienced] 1	10	525
* Контрольная [Control] 1	10	525
Опытная [Experienced] 2	10	1050
Контрольная [Control] 2	10	1050
Опытная [Experienced] 3	10	1575
Контрольная [Control] 3	10	1575
Опытная [Experienced] 4	10	2100
Контрольная [Control] 4	10	2100
Опытная [Experienced] 5	10	2625
* Контрольная [Control] 5	10	-
Опытная [Experienced] 6	10	3150
Контрольная [Control] 6	10	-
Опытная [Experienced] 7	10	3675
Контрольная [Control] 7	10	-
Опытная [Experienced] 8	10	4200
Контрольная [Control] 8	10	-
Опытная [Experienced] 9	10	4725
Контрольная [Control] 9	10	-
Опытная [Experienced] 10	10	5250
Контрольная [Control] 10	10	-

*Примечание [Note]. * – белые крысы всех контрольных групп получали равный объем физиологического раствора [white rats of all control groups received an equal volume of saline]*

Результаты и обсуждение

При изучении острой токсичности препарата установлено, что в 1–10-й контрольных и 1–5-й опытных группах не отмечено гибели лабораторных животных, а в 5–10-й опытных группах зарегистрировано 30 случаев гибели белых крыс. При введении препарата в дозе 2625 мг/кг зафиксирована гибель одного лабораторного животного (10% от группы), в дозе 4200 мг/кг – пало 5 животных (50%), в дозе 5250 мг/кг – пало 10 животных (100%) (рис. 2).

При наблюдении за клиническим состоянием и поведением лабораторных животных после внутрижелудочного введения препарата установлено, что период до проявления признаков отравления составил от 10 мин до 16 ч. Сроки наступления летального исхода зависели от дозировки препарата.

Гибель лабораторных животных зарегистрирована после введение препарата в следующих дозах: 2625 мг/кг – через 480–960 мин, 3150 мг/кг – 60–480, 3675 мг/кг – 30–480, 4200 мг/кг – 30–480, 4725 мг/кг – 30–480 и 5250 мг/кг – через 10–60 мин (рис. 3).

Таблица 2 [Table 2]

Схема опыта по оценке субхронической токсичности препарата
[Scheme of the experiment to assess the subchronic toxicity of the drug]

Группа [Groupe]	Число животных в группе [Number of animals in the group]	Показатель от ЛД ₅₀ [Index from LD ₅₀]	Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]
Контрольная [Control]	10	-	-
Опытная [Experienced] 1	10	1/10	393,75
Опытная [Experienced] 2	10	1/20	196,875
Опытная [Experienced] 3	10	1/30	131,25

животных при помощи шприца. Флюоресцеиновый тест позволяет определить повреждения участков роговицы по окрашиванию в зеленый цвет.

Статическую обработку полученных результатов проводили с использованием операционной системы Arch Linux и программного обеспечения LibreOffice Calc Community, version: 7.1.8.1.

тением, тахикардией, учащенным дыханием, которое становилось поверхностным, прерывистым. Смерть наступала в состоянии глубокого угнетения (рис. 4).

У крыс 1–10-й контрольных и 1–4-й опытных групп не зарегистрировано нарушения поведенческих реакций; видимых признаков интоксикации не отмечено.

У крыс 5–10-й опытных групп отмечено нарушение поведенческих реакций, которое проявлялось нарушением поедания корма и потребления воды, отсутствием реакций на внешний раздражитель. Острое отравление животных сопровождалось атаксией, параличом, угне-

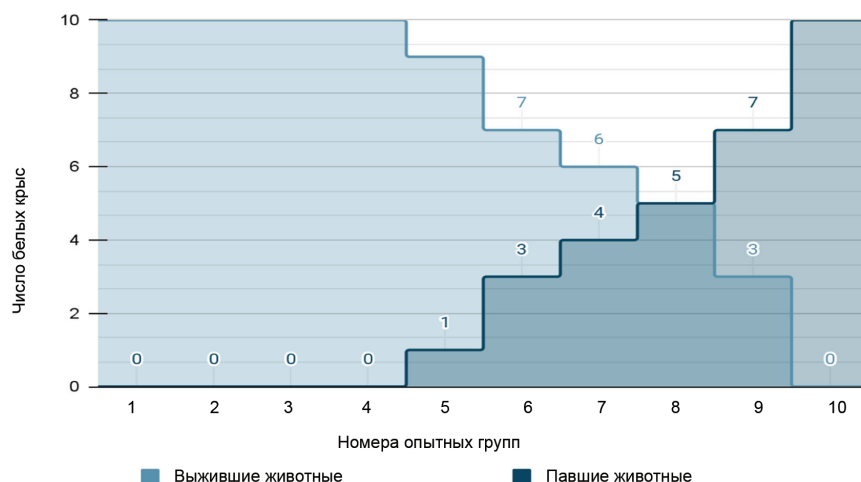


Рис. 2. Число выживших и павших белых крыс в 1–10-й опытных группах
 [Fig. 2. The number of surviving and dead white rats in the 1st–10th experimental groups]

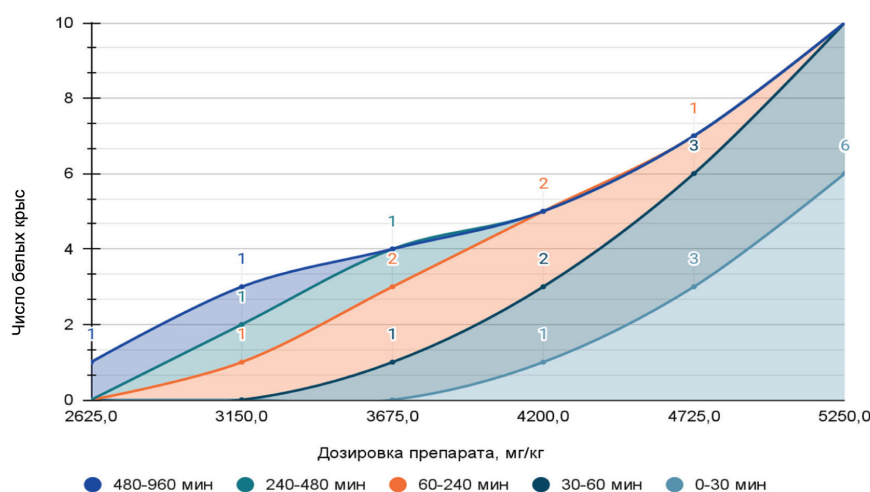


Рис. 3. Зависимость числа павших белых крыс и сроков их гибели от дозировки препарата
 [Fig. 3. The dependence of the number of dead white rats and the timing of their death on the drug dosage]

Контроль массы тела животных опытных и контрольных групп проводили до введения препарата, на первые, третьи, седьмые, девятые и четырнадцатые сутки после. Поскольку в 10-й опытной группе погибли все животные, и гибель наступила через 10–60 мин, данную группу в расчетах массы тела не учитывали (табл. 3).

Не установлено статистически достоверных различий в массе тела белых крыс опытных и контрольных групп за весь период наблюдения. Однако, необходимо отметить, что у крыс,

получавших препарат в дозах от 2625 до 4725 мг/кг, установлены более низкие значения прироста массы тела в сравнении с контролем.

Полученные результаты исследований острой токсичности препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида позволили рассчитать данные для определения значений летальных доз при внутрижелудочном введении препарата животным (табл. 4). ЛД₁₆ и ЛД₈₄ рассчитывали при построении пробитного графика, где сопоставлены дозы эффекта и соответствующие пробиты (рис. 5).

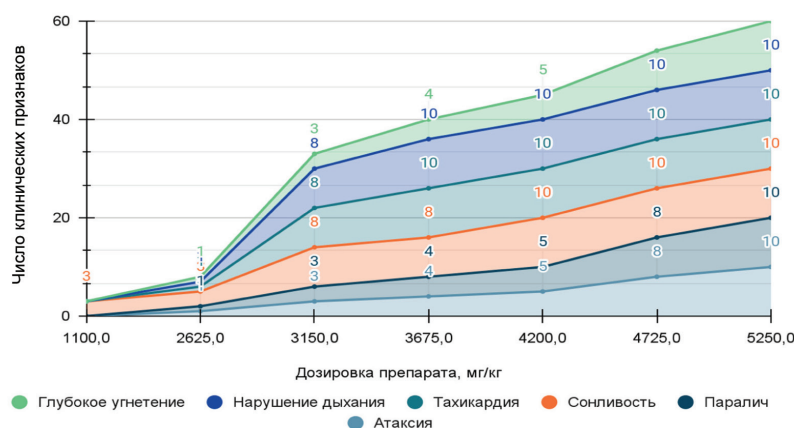


Рис. 4. Сочетание клинических признаков в опытных группах белых крыс
[Fig. 4. Combination of clinical signs in the experimental groups of white rats]

Таблица 3 [Table 3]

Масса тела белых крыс разных групп до введения препарата и в разные сроки после (n = 10)
[Body weight of white rats of different groups before the administration of the drug and at different times after (n = 10)]

Группа [Groupe]	Масса тела (г) [Body weight (g)]					
	Исходная [original]	сутки после введения препарата [days after drug administration]				
		1	3	7	9	14
Опытная [Experienced] 1	191,4±4,92	192,8±4,94	195,8±5,04	201,8±5,04	205,1±5,02	212,4±5,24
Контрольная [Control] 1	192,3±4,81	193,7±4,87	196,8±4,86	202,9±4,75	205,8±4,57	213,5±4,49
Опытная [Experienced] 2	188,2±6,42	189,8±6,25	192,8±6,17	198,8±6,16	201,9±6,4	209,3±6,56
Контрольная [Control] 2	191,5±5,31	193,0±5,16	196,0±5,27	201,8±5,59	204,8±5,7	212,0±5,22
Опытная [Experienced] 3	190,9±7,05	192,4±7,16	195,6±7,14	201,6±7,09	204,7±6,79	212,0±7,03
Контрольная [Control] 3	189,6±4,16	191,1±4,19	194,5±4,23	200,4±4,45	203,7±4,21	211,2±4,05
Опытная [Experienced] 4	192,8±4,87	194,4±5,02	197,5±5,07	203,6±5,0	206,4±4,84	213,8±5,17
Контрольная [Control] 4	191,8±7,36	193,4±7,41	196,3±7,42	201,9±7,6	204,8±7,63	212,2±7,56
Опытная [Experienced] 5	194,3±5,8	195,6±5,77	197,9±5,89	202,9±5,73	205,5±5,64	211,8±5,68
Контрольная [Control] 5	194,7±2,92	196,3±2,98	199,4±3,1	205,5±3,48	208,5±3,58	215,8±3,74
Опытная [Experienced] 6	193,3±5,29	194,6±5,38	197,2±5,36	202,1±5,49	204,6±5,51	210,9±5,33
Контрольная [Control] 6	194,6±5,46	196,0±5,34	198,9±5,41	205,0±5,44	208,2±5,36	215,7±5,37
Опытная [Experienced] 7	187,8±4,03	189,1±4,0	191,6±4,12	196,4±4,02	198,8±3,98	205,0±4,0
Контрольная [Control] 7	190,0±6,24	191,6±6,28	194,5±6,42	200,3±6,36	203,2±6,25	210,7±6,37
Опытная [Experienced] 8	187,5±4,64	188,6±4,61	191,1±4,63	195,9±4,6	198,5±4,52	204,9±4,4
Контрольная [Control] 8	188,1±5,07	189,6±5,08	192,6±5,16	198,7±5,2	201,6±5,18	209,0±5,26
Опытная [Experienced] 9	189,0±0,6	190,1±0,6	192,8±0,55	197,4±0,15	199,8±0,1	206,5±0,2
Контрольная [Control] 9	190,2±4,05	191,7±3,98	194,7±3,55	200,7±3,41	203,8±3,5	211,4±3,87

Исходя из полученных данных, препарат на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида в соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 относится к третьему классу опасности – вещества умеренно опасные (табл. 5).

При оценке субхронической токсичности препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида на функциональное состояние

центральной нервной системы отмечено, что белые крысы сохраняли реакции на внешние раздражители и двигательную активность, сопоставимую с активностью у контрольных животных. В течение 14 сут не зарегистрировано расстройств пищеварения и мочеотделения. Многократное применение препарата в течение 14 сут во всех испытанных дозах не

Таблица 4 [Table 4]

Расчет LD_{50} орнидазола и левамизола гидрохлорида методом Миллера и Тейнтера
[Calculation of LD_{50} of ornidazole and levamisole hydrochloride by the Miller and Tainter method]

Группа [Groupe]	Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Число животных [Number of animals]		Гибель, % [Death, %]	Пробиты [Probits]
		выживших [survivors]	павших [dead]		
Опытная [Experienced] 1	525	10	0	0	3,04
Опытная [Experienced] 2	1050	10	0	0	3,04
Опытная [Experienced] 3	1575	10	0	0	3,04
Опытная [Experienced] 4	2100	10	0	0	3,04
Опытная [Experienced] 5	2625	9	1	10	3,72
Опытная [Experienced] 6	3150	7	3	30	4,48
Опытная [Experienced] 7	3675	6	4	40	4,75
Опытная [Experienced] 8	4200	5	5	50	5,00
Опытная [Experienced] 9	4725	3	7	70	5,52
Опытная [Experienced] 10	5250	0	10	100	6,69

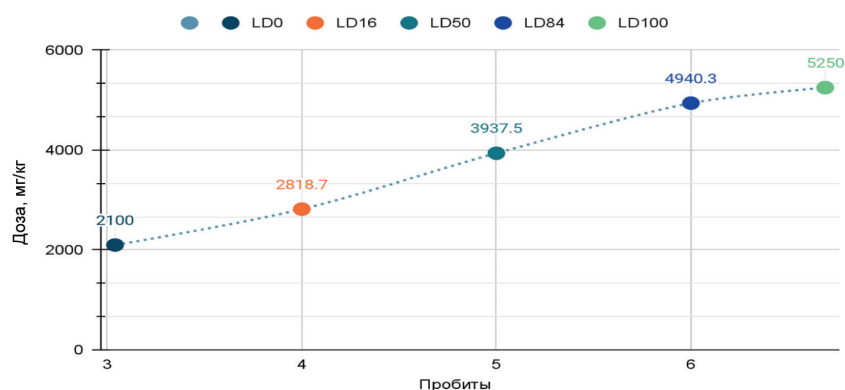


Рис. 5. Графическое отображение острой токсичности препарата
[Fig. 5. Graphical representation of the acute toxicity of the drug]

Таблица 5 [Table 5]

Параметры острой токсичности препарата при внутрижелудочном введении, мг/кг
[Parameters of acute toxicity of the drug during intragastric administration, mg/kg]

Вид животного	Параметры токсичности [Toxicity parameters]					SLD_{50}
	МПД	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{100}	
Белые крысы	2100	2818,7	3937,5	4940,3	5250,0	$\pm 40,5$

вызывало значимых изменений в клиническом состоянии животных.

Случаев летального исхода, изменений в поведенческих реакциях животных контрольных и опытных групп не зарегистрировано. Белые крысы поедали корм, потребляли воду и равномерно прибавляли в массу (табл. 6). Частота дыхания у крыс опытных и контрольных групп оставалась в пределах нормы, отклонений не зарегистрировано.

Результаты гематологического анализа периферической крови белых крыс после внутрижелудочного введения препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида показали, что в опытных группах показатели существенно не изменялись и колебались в пределах контрольных величин (табл. 7). Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине, соответствовали референсным значениям для данного вида животных.

Таблица 6 [Table 6]

Масса тела белых крыс разных групп до введения препарата и в разные сроки после (n = 10)
[Body weight of white rats of different groups before the administration of the drug and at different times after (n = 10)]

Группа [Groupe]	Масса тела (г) [Body weight (g)]			
	исходная [original]	сутки после введения препарата [days after drug administration]		
		3	7	14
Контрольная [Control]	186,1±9,36	190,6±9,35	196,5±9,38	206,6±9,14
Опытная [Experienced] 1	186,5±8,05	191,1±8,03	197,4±8,02	207,6±8,16
Опытная [Experienced] 2	188,1±9,84	192,6±10,06	198,5±9,99	209,2±9,71
Опытная [Experienced] 3	186,4±9,03	191,1±9,25	197,2±9,23	207,7±9,23

Таблица 7 [Table 7]

Влияние препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида на гематологические показатели белых крыс (n = 10)
[Effect of the drug based on ornidazole and levamisole hydrochloride on hematological parameters of white rats (n = 10)]

Показатель [Indicator]	Значение показателя для крыс групп [The value of the indicator for rat groups]			
	контрольная [control]	опытная [experienced] 1	опытная [experienced] 2	опытная [experienced] 3
Лейкоциты, 10 ⁹ /л [WBC, 10 ⁹ /l]	5,48±0,33	5,46±0,3	5,5±0,24	5,58±0,27
Лимфоциты, 10 ⁹ /л [LYM, 10 ⁹ /l]	4,48±0,25	4,44±0,23	4,25±0,2	4,56±0,33
Моноциты, 10 ⁹ /л [MON, 10 ⁹ /l]	0,56±0,1	0,63±0,1	0,64±0,08	0,6±0,05
Гранулоциты, 10 ⁹ /л [GRA, 10 ⁹ /l]	2,56±0,28	2,7±0,2	2,44±0,25	2,44±0,31
Лимфоциты, % [LYM, %]	56,45±2,51	53,24±3,31	54,66±1,99	54,12±2,11
Моноциты, % [MON, %]	8,49±0,27	8,44±0,24	8,35±0,27	8,37±0,27
Гранулоциты, % [GRA, %]	26,46±2,04	27,51±2,0	24,91±2,94	26,37±2,08
Эритроциты, 10 ¹² /л [RBC, 10 ¹² /l]	4,58±0,28	4,42±0,28	4,46±0,26	4,5±0,31
Гемоглобин, г/л [HGB, g/l]	159,45±5,43	158,82±4,22	161,46±6,88	160,03±5,5
Гематокрит, л/л [HCT, l/l]	0,44±0,02	0,45±0,03	0,45±0,02	0,45±0,03
Средний объем эритроцита, фл [MCV, fl]	53,56±2,52	54,61±2,53	54,58±2,3	55,43±2,74
Содержание гемоглобина в эритроците, пг [MCH, pg]	25,32±2,97	24,17±3,35	26,11±2,91	26,37±2,35
Показатель насыщения эритроцита гемоглобином, г/л [MCHC, g/l]	347,6±19,89	351,6±23,16	361,3±30,53	349,7±31,56
Процент распределения красных кровяных телец по размеру [RDW-CV, %]	14,07±1,01	13,7±1,04	14,28±1,17	13,99±1,13
Разница между минимальным и максимальным объемом красных кровяных телец в исследуемом образце, фл [RDW-SD, fl]	34,87±3,37	34,38±3,2	35,24±2,57	35,01±2,68
Тромбоциты, 10 ⁹ /л [PLT, 10 ⁹ /l]	134,7±11,08	133,9±11,83	131,8±15,65	125,0±12,93
Средний объем тромбоцита, фл [MPV, fl]	7,46±0,28	7,73±0,26	7,46±0,29	7,37±0,22

Результаты биохимического анализа сыворотки крови белых крыс после внутрижелудочного введения препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида показали, что биохимический профиль у животных опытных групп существенно не из-

менялся и находился в пределах контрольных величин (табл. 8). Все незначительные изменения, обнаруженные в биохимической картине крови крыс опытных групп, соответствовали референсным значениям для данного вида животных.

Таблица 8 [Table 8]

Влияние препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида на биохимические показатели крови у белых крыс

[Effect of ornidazole and levamisole hydrochloride on biochemical blood parameters in white rats]

Показатель [Indicator]	Значение показателя для крыс групп			
	контрольная [control]	опытная [experienced] 1	опытная [experienced] 2	опытная [experienced] 3
Общий белок, г/л [Total protein, g/l]	77,42±1,65	77,76±1,76	77,53±0,99	77,92±1,41
Альбумин, г/л [Albumin, g/l]	38,4±1,42	37,52±1,3	37,01±1,39	37,0±1,36
Мочевина, моль/л [Urea, mol/l]	5,75±0,16	5,68±0,2	5,67±0,15	5,68±0,2
Креатинин, мкмоль/л [Creatinine, μmol/l]	57,97±1,98	57,86±1,31	58,37±1,39	58,25±1,24
Глюкоза, моль/л [Glucose, mol/l]	6,43±0,29	6,62±0,27	6,53±0,35	6,63±0,32
Билирубин прямой, мкмоль/л [Bilirubin direct, μmol/l]	0	0	0	0
Билирубин общий, мкмоль/л [Bilirubin total, μmol/l]	0,5±0,0	0,5±0,0	0,5±0,0	0,5±0,0
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л [AST, U/L]	50,94±5,75	49,58±6,34	48,58±6,27	49,63±4,83
Аланинаминотрансфераза, Ед/л [ALT, U/L]	77,88±5,1	74,29±5,95	78,0±9,46	70,99±9,63
Щелочная фосфатаза, Ед/л [Alkaline phosphatase, U/L]	118,8±12,44	113,3±12,56	115,9±10,2	124,8±10,8
Гамма-глутамилтранспептидаза, Ед/л [GGT, U/L]	0	0	0	0
Креатинкиназа, Ед/л [Creatine kinase, U/L]	6386,6±711,7	5786,2±940,9	5946,7±1152,5	5814,1±842,3

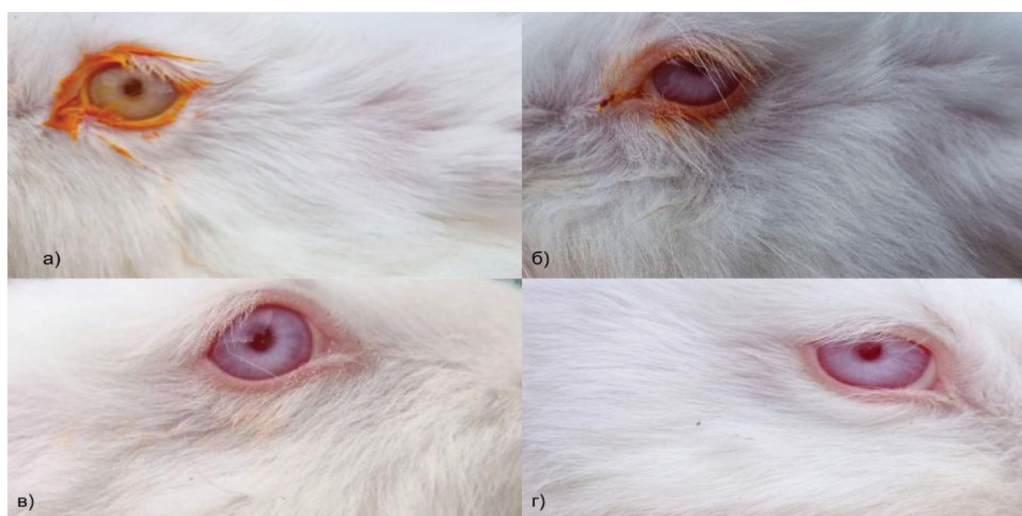


Рис. 6. Состояние конъюнктивы лабораторного кролика после инстилляцией препарата через:
а) 15 мин; б) 120 мин; в) 240 мин; г) 480 мин

[Fig. 6. Condition of the conjunctiva of a laboratory rabbit after instillation of the drug after: a) 15 minutes; b) 120 minutes, c) 240 minutes, d) 480 minutes]

Через 15, 120, 240 и 480 мин после выполнения конъюнктивальных проб препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида у лабораторных животных повреждений роговицы не обнаружено (рис. 6).

Конъюнктивальной пробой с использованием флуоресцеинового теста на лаборатор-

ных кроликах на протяжении 48 ч не выявлено повреждений участков роговицы у лабораторных животных. Проведенное исследование раздражающего действия позволяет говорить о том, что препарат на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида не обладает выраженным раздражающим действием.

Заключение

Полученные результаты по изучению фармако-токсикологических свойств препарата на основе орнидазола и левамизола гидрохлорида позволяют утверждать, что данный препарат не обладает выраженной острой, субхронической токсичностью и раздражающим действием. Препарат по среднесмертельной пероральной дозе по ГОСТ 12.1.007–76 относится к третьему классу опасности - вещества умеренно опасные.

Список источников

1. Arguello-Garcia R., Leitsch D., Skinner-Adams T., Ortega-Pierres M. G. Drug resistance in Giardia: mechanisms and alternative treatments for giardiasis. *Adv. Parasitol.* 2020; 107: 201-282.
2. Canete R., Noda A. L., Rodriguez M. et al. 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 26 (8): 1092.e1-1092.e6.
3. Dobo B. Prevalence of intestinal protozoan infection among patients in Hawassa city administration millennium health center, Ethiopia. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng.* 2018; 5 (4): 210-241. doi: 10.15406/jabb.2018.05.00139
4. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology.* 2019; 146: 1167-1178.
5. Mørch K., Hanevik K. Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease. *Curr. Opin. Inf. Dis.* 2020; 33 (5): 355-364. doi: 10.1097/QCO.0000000000000668
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 28061, Ornidazole. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ornidazole>. Accessed Jan. 29, 2022.
7. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 26879, Levamisole. Retrieved January 30, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levamisole>.

Статья поступила в редакцию 03.02.2022; принята к публикации 18.10.2022

Об авторах:

Бутенко Александр Вячеславович, Ставропольский государственный аграрный университет» (355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12), г. Ставрополь, Россия, аспирант, ORCID ID: 0000-0001-6045-3106, butenkoo.aleksandr@gmail.com

Оробец Владимир Александрович, Ставропольский государственный аграрный университет» (355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12), г. Ставрополь, Россия, доктор ветеринарных наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-4774-263X, orobets@yandex.ru

Киреев Иван Валентинович, Ставропольский государственный аграрный университет» (355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12), г. Ставрополь, Россия, доктор биологических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-9372-4400, kireev-iv@mail.ru

Вклад соавторов:

Бутенко Александр Вячеславович – проведение исследований, обработка материала, написание текста рукописи.

Оробец Владимир Александрович – научное руководство, анализ результатов исследования, формирование выводов.

Киреев Иван Валентинович – критический анализ полученных результатов.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Arguello-Garcia R., Leitsch D., Skinner-Adams T., Ortega-Pierres M. G. Drug resistance in Giardia: mechanisms and alternative treatments for giardiasis. *Adv. Parasitol.* 2020; 107: 201-282.
2. Canete R., Noda A. L., Rodriguez M. et al. 5-Nitroimidazole refractory giardiasis is common in Matanzas, Cuba and effectively treated by secnidazole plus high-dose mebendazole or quinacrine: a prospective observational cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019; 26 (8): 1092.e1-1092.e6.
3. Dobo B. Prevalence of intestinal protozoan infection among patients in Hawassa city administration millennium health center, Ethiopia. *J. Appl. Biotechnol. Bioeng.* 2018; 5 (4): 210-241. doi: 10.15406/jabb.2018.05.00139
4. Leitsch D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy. *Parasitology.* 2019; 146: 1167-1178.
5. Mørch K., Hanevik K. Giardiasis treatment: an update with a focus on refractory disease. *Curr. Opin. Inf. Dis.* 2020; 33 (5): 355-364. doi: 10.1097/QCO.0000000000000668
6. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 28061, Ornidazole. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ornidazole>. Accessed Jan. 29, 2022.
7. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 26879, Levamisole. Retrieved January 30, 2022 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levamisole>.

The article was submitted 03.02.2022; accepted for publication 18.10.2022

About the authors:

Butenko Alexander V., Stavropol State Agrarian University (12 Zootekhnicheskyy per., 355017, Stavropol), Stavropol, Russian Federation, graduate student, ORCID ID: 0000-0001-6045-3106, butenkoo.aleksandr@gmail.com

Orobets Vladimir A., Stavropol State Agrarian University (12 Zootekhnicheskyy per., 355017, Stavropol), Stavropol, Russian Federation, Dr. Sc. Vet., Professor, ORCID ID: 0000-0002-4774-263X, orobets@yandex.ru

Kireev Ivan V., Stavropol State Agrarian University (12 Zootekhnicheskyy per., 355017, Stavropol), Stavropol, Russian Federation, Dr. Sc. Biol., Professor, ORCID ID: 0000-0001-9372-4400, kireev-iv@mail.ru

Contribution of co-authors:

Butenko Alexander V. – conducting research, processing the material, writing the text of the manuscript.

Orobets Vladimir A. – scientific guidance, analysis of research results, formation of conclusions.

Kireev Ivan V. – critical analysis of the obtained results.

All authors have read and approved the final manuscript.