

УДК 619:615.015.4

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-1-64-69

Острая пероральная токсичность супрамолекулярного комплекса на основе альбендазола и триклабендазола (Алтрик-Экстра) на лабораторных аутбредных мышах и крысах

Екатерина Владимировна Лагерева, Владислав Евгеньевич Абрамов

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», 117218, Россия, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28; e-mail: vigis@ncport.ru

Поступила в редакцию: 22.12.2019; принята в печать: 20.01.2020

Аннотация

Цель исследований: оценка острой токсичности препарата Алтрик-Экстра при внутрижелудочном введении мышам и крысам.

Материалы и методы. Исследования проводили в виварии Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений. Острую токсичность препарата Алтрик-Экстра определяли на 20 белых аутбредных мышах-самцах массой 19,3–23,3 г по 10 особей в группе и на 30 белых аутбредных крысах-самцах массой 150–196 г по 6 особей в группе. Алтрик-Экстра вводили мышам опытной группы однократно внутрижелудочно в виде суспензии в дозе 5 986 мг/кг из расчета 0,2 мл/10 г массы тела. Крысам Алтрик-Экстра также вводили однократно внутрижелудочно с помощью зонда в виде суспензии из расчета 2,0 мл/100 г массы тела. В качестве носителя при приготовлении суспензии использовали 1%-ный крахмальный гель. Подопытным крысам 1, 2, 3 и 4-й групп задавали Алтрик-Экстра в дозах соответственно 4 580,2 мг/кг, 3 846,2; 3 088,8 и 1 577,9 мг/кг. Мышам и крысам контрольных групп внутрижелудочно однократно вводили 1%-ный крахмальный гель. В течение 14 сут наблюдали за поведением и состоянием животных. Массу тела экспериментальных животных измеряли на 1, 3, 7, 9 и 14-е сутки опыта.

Результаты и обсуждение. Установлены среднесмертельные дозы LD_{50} при пероральном введении лабораторным животным. Для мышей LD_{50} составила более 5 986 мг/кг, т. е. согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76), препарат Алтрик-Экстра относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные). На крысах LD_{50} составила $3\ 103,1 \pm 48,5$ мг/кг ($2\ 354,6 \div 3\ 851,5$ мг/кг). Следовательно, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 Алтрик-Экстра относится к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные).

Ключевые слова: Алтрик-Экстра, альбендазол, триклабендазол, острая токсичность, внутрижелудочное введение, мыши, крысы.

Для цитирования: Лагерева Е. В., Абрамов В. Е. Острая пероральная токсичность супрамолекулярного комплекса на основе альбендазола и триклабендазола (Алтрик-Экстра) на лабораторных аутбредных мышах и крысах // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 1. С. 64–69. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-64-69>

© Лагерева Е. В., Абрамов В. Е., 2020

Acute Oral Toxicity of the Supramolecular Complex Based on Albendazole and Triclabendazole (Altric-Extra) in Laboratory Outbred Mice and Rats

Ekaterina V. Lagereva, Vladislav E. Abramov

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: vigis@ncport.ru

Received on: 22.12.2019; accepted for printing on: 20.01.2020

Abstract

The purpose of the research is to evaluate the acute toxicity of Altric-Extra when introduced into the stomach to mice and rats.

Materials and methods. The studies were conducted in the vivarium of the All-Russian Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants. The acute toxicity of Altric-Extra was determined on 20 white outbred male mice weighing 19.3–23.3 g, 10 animals in a group and on 30 white outbred male rats weighing 150–196 g, 6 animals in a group. Altric-Extra was administered to mice of the experimental group once into the stomach in the form of a suspension in a dose of 5,986 mg/kg at the rate of 0.2 ml/10 g of body weight. Altric-Extra rats were also administered once into the stomach in the form of a suspension at the rate of 2.0 ml/100 g body weight. As a carrier in the preparation of the suspension, 1% starch gel was used. The experimental rats of groups 1, 2, 3 and 4 were given Altric-Extra at doses of 4,580.2 mg/kg, 3,846.2; 3,088.8 and 1,577.9 mg/kg respectively. Mice and rats of the control groups were administered once with 1% starch gel. For 14 days, the behavior and condition of the animals was monitored. The body weight of the experimental animals was measured on the 1st, 3rd, 7th, 9th and 14th days of the experiment.

Results and discussion. Medium lethal doses of LD_{50} have been established for oral administration to laboratory animals. For mice, the LD_{50} was more than 5 986 mg/kg, i.e., according to the generally accepted hygienic classification, Altric-Extra belongs to hazard class 4 (low-hazard substances). On rats, the LD_{50} was $3\ 103.1 \pm 48.5$ mg/kg ($2,354.6 \div 3,851.5$ mg/kg). Therefore, Altric-Extra belongs to hazard class 3 (substances are moderately hazardous).

Keywords: Altric-Extra, albendazole, triclabendazole, acute toxicity, intragastric administration, mice, rats.

For citation: Lagereva E. V., Abramov V. E. Acute oral toxicity of the supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole (Altric-Extra) in laboratory outbred mice and rats. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (1): 64–69. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-64-69>

Введение

Препарат Алтрик-Экстра представляет собой серый рыхлый порошок, плохо растворимый в воде; в качестве действующих веществ содержит альбендазол и триклабендазол.

Алтрик-Экстра является лекарственным средством антигельминтного действия, действующие вещества которого активны в отношении широкого спектра эндопаразитов, включая нематоды, трематоды и цестоды.

Определение параметров острой пероральной токсичности на лабораторных животных является необходимым этапом исследований для оценки безопасности и дальнейшего из-

учения лекарственного препарата для ветеринарного применения в рамках доклинических исследований [3].

Целью наших исследований была оценка острой токсичности препарата Алтрик-Экстра при внутрижелудочном введении мышам и крысам.

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с требованиями [2, 5–8].

Выполнение данной работы в соответствии с регламентирующими положениями осуществляли с использованием биологиче-

ской тест-системы, так как исследования на животных предоставляют наиболее полную информацию о токсичности фармакологического вещества [8].

Исследования проводили в виварии Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиале 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».

Острую токсичность препарата Алтрик-Экстра определяли на 20 белых аутбредных мышах-самцах массой 19,3–23,3 г по 10 особей в группе и на 30 белых аутбредных крысах-самцах массой 150–196 г по 6 особей в группе.

Экспериментальных животных содержали в условиях вивария в соответствии с требованиями [4–6]. Животных кормили полнорационным комбикормом, поили из стандартных поилок вволю.

Алтрик-Экстра вводили мышам опытной группы однократно внутрижелудочно в виде суспензии с помощью металлического атравматического зонда в дозе 5 986 мг/кг из расчета 0,2 мл/10 г массы тела. В качестве носителя при приготовлении суспензии использовали 1%-ный крахмальный гель. Выбор только одной дозы обусловлен результатом предварительных исследований, показавшим низкую токсичность Алтрик-Экстра для лабораторных мышей. Помимо этого, при выборе доз для эксперимента руководствовались анализом литературных данных и методическими рекомендациями [8, 9].

Крысам Алтрик-Экстра также вводили однократно внутрижелудочно с помощью зонда в виде суспензии из расчета 2,0 мл/100 г массы тела. В качестве носителя при приготовлении суспензии использовали 1%-ный крахмальный гель. Предварительно проведенные исследования на данном виде животных показали наличие дозозависимого эффекта при внутрижелудочном введении Алтрик-Экстра лабораторным крысам. По этой причине для изучения острой пероральной токсичности испытуемого препарата его суспензию в крахмальном геле готовили таким образом, чтобы при введении животным фиксированного объ-

ёма 2,0 мл/100 г массы тела крысы получили различные дозы. Подопытным крысам 1, 2, 3 и 4-й групп задавали Алтрик-Экстра в дозах соответственно 4 580,2 мг/кг, 3 846,2; 3 088,8 и 1 577,9 мг/кг. Мышам и крысам контрольных групп внутрижелудочно однократно вводили 1%-ный крахмальный гель. В течение 14 сут наблюдали за поведением и состоянием животных. Массу тела экспериментальных животных измеряли на 1, 3, 7, 9 и 14-е сутки опыта.

Результаты и обсуждение

Изучение острой пероральной токсичности препарата Алтрик-Экстра на мышах. Однократное внутрижелудочное введение мышам дозы 5 986 мг/кг вызвало небольшое статистически достоверное снижение массы тела животных опытной группы в сравнении с аналогичными показателями мышей контрольной группы на 1, 3, 7 и 14-е сутки наблюдений. Других признаков интоксикации у животных опытной группы не наблюдали. При убое и вскрытии на 14-е сутки патологоанатомических изменений внутренних органов не отмечали. Динамика изменения массы тела мышей приведена на рис. 1.

Таким образом, LD_{50} испытуемого препарата больше 5 986 мг/кг.

Изучение острой пероральной токсичности препарата Алтрик-Экстра на крысах. В ходе эксперимента было установлено, что испытуемый препарат при внутрижелудочном введении обладает отсроченным токсическим действием.

Через двое суток после дачи препарата в дозе 4 580,2 мг/кг видимых признаков интоксикации не отмечено; животные демонстрировали положительную динамику в изменении массы тела. На третьи сутки опыта была зафиксирована гибель двух крыс опытной группы; на шестые сутки пали оставшиеся четыре крысы. Перед гибелью у животных наблюдали признаки интоксикации: диарею, адинамию, клонические судороги, одышку, снижение реакции на внешние раздражители, выделения из глаз и носа темно-коричневого цвета, снижение массы тела. При вскрытии павших крыс отмечено: увеличение желудка, который был заполнен неперевавшими кормовыми массами; тонкий кишечник наполнен содержимым слизистой консистенции желто-коричневого цвета; содержимое толстого

кишечника представляло из себя массу сметанообразной консистенции серо-зелёного цвета; сосуды брыжейки и серозных покровов желудка и кишечника инъецированы.

Внутрижелудочное введение крысам второй опытной группы препарата в дозе 3 846,2 мг/кг вызвало появление признаков интоксикации на третьи сутки наблюдений: снижение массы тела, диарею, снижение реакции на внешние раздражители, адинамию, увеличение объёма живота при визуальном наблюдении и пальпации. Доза 3 846,2 мг/кг вызвала гибель пяти крыс из опытной группы. При вскрытии павших животных были отмечены патологоанатомические изменения, аналогичные таковым у животных первой опытной группы.

Доза 3 088,8 мг/кг вызвала гибель двух животных из третьей опытной группы: первая крыса пала на третьи сутки, вторая – на ше-

стой день эксперимента. Патологоанатомические изменения были аналогичными, как и у крыс 1 и 2-й групп. Перед гибелью у крыс наблюдали признаки интоксикации: диарею, снижение реакции на внешние раздражители, адинамию, увеличение объёма живота при визуальном наблюдении и пальпации, снижение массы тела. При этом, к концу эксперимента у всех выживших животных масса тела была больше, чем в начале опыта.

Внутрижелудочное введение крысам дозы 1 577,9 мг/кг не вызвало их гибели, т. е. эта доза была абсолютно переносимой. Признаков интоксикации у крыс четвертой опытной группы не наблюдали. При убое и вскрытии на 14-е сутки патологоанатомических изменений внутренних органов не отмечали.

Динамика изменения массы тела крыс приведена на рис. 2.

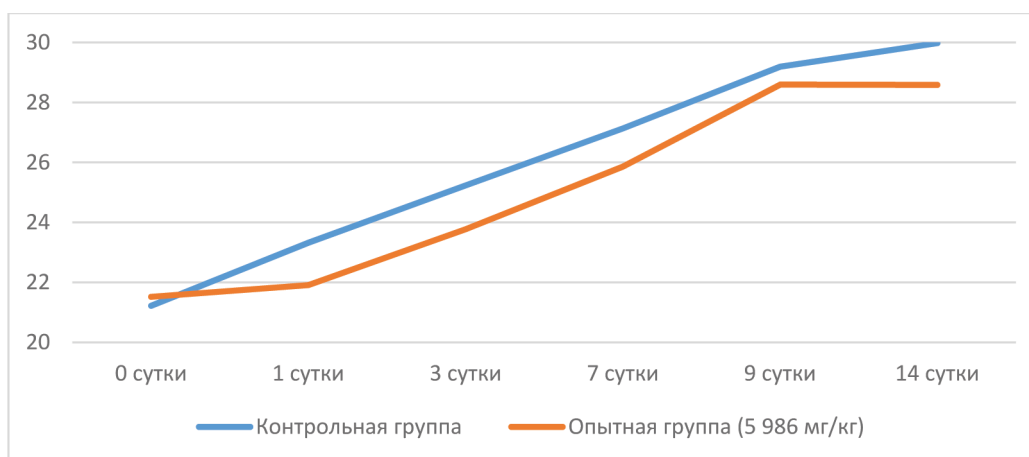


Рис. 1. Динамика изменения массы тела мышей в течение опыта

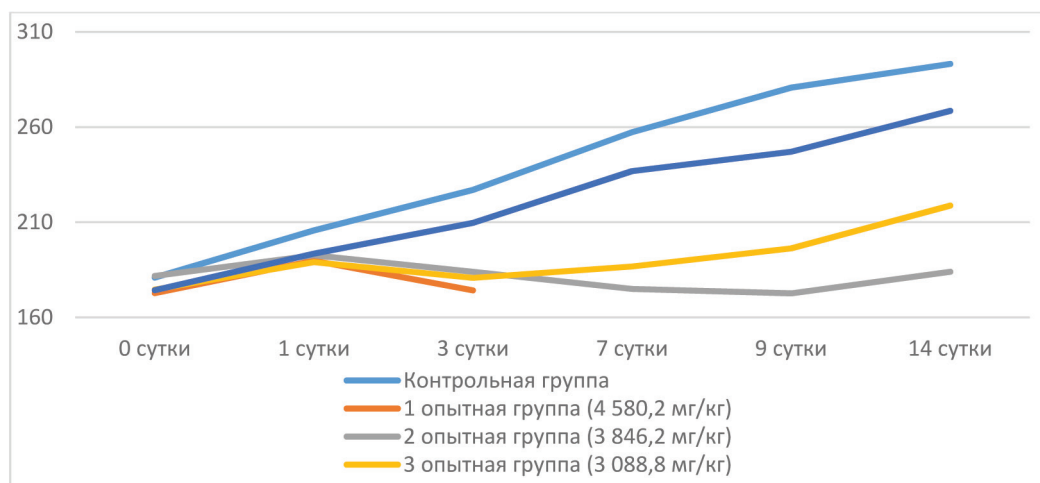


Рис. 2. Динамика изменения массы тела крыс в течение опыта

Результаты эксперимента по изучению острой пероральной токсичности препарата Алтрик-Экстра на белых аутбредных крысах приведены в табл. 1.

Таблица 1

Острая пероральная токсичность препарата Алтрик-Экстра на белых аутбредных крысах

Доза, мг/кг	Объем суспензии препарата, мл/100 г	Число животных	
		пало	выжило
4 580,2	2,0	6	0
3 846,2	2,0	5	1
3 088,8	2,0	2	4
1 577,9	2,0	0	6

На основании полученных данных была рассчитана величина ЛД₅₀ методом пробит-анализа Миллера и Тейнтера [1], которая составила $3\,103,1 \pm 748,5$ мг/кг (границы доверительного интервала $2\,354,6 \div 3\,851,5$ мг/кг). Также были определены значения ЛД₀, ЛД₁₆, ЛД₈₄, ЛД₁₀₀ (табл. 2).

Таблица 2

Параметры острой пероральной токсичности препарата Алтрик-Экстра для белых аутбредных крыс, мг/кг

ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
1 577,9	2 269,8	$3\,103,1 \pm 748,5$ ($2\,354,6 \div 3\,851,5$)	3 936,4	4 580,2

Дополнительно провели расчет среднесмертельной дозы методом Кербера. Величина ЛД₅₀ для крыс составила $3\,213,7$ мг/кг.

Заключение

При однократном пероральном введении препарата Алтрик-Экстра белым лабораторным мышам ЛД₅₀ составила более $5\,986$ мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76), исследуемый препарат относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные) [2].

При однократном пероральном введении препарата Алтрик-Экстра белым лабораторным крысам ЛД₅₀ составила $3\,103,1 \pm 748,5$ мг/кг ($2\,354,6 \div 3\,851,5$ мг/кг). Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76), препарат Алтрик-Экстра относится к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные) [2].

Дополнительно необходимо отметить, что у лабораторных крыс существует видовая чувствительность к препарату Алтрик-Экстра.

Литература

1. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: изд-во Мед. литературы, 1963. 151 с.
2. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
3. *Емельянова Н. Б., Абрамов В. Е., Глазьев Е. Н., Бальшевы А. В.* Острая пероральная и подострая токсичность препарата Трисульфон Суспензия // Международный вестник ветеринарии. 2013. № 2. С. 34–37.
4. *Каркищенко Н. Н.* Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях. М., 2010. 344 с.
5. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами: ГОСТ 33216-2014. Введ. впервые. М.: Стандартинформ, 2016. 16 с.
6. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур: ГОСТ 33215-2014. Введ. впервые. М.: Стандартинформ, 2016. 19 с.
7. СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».
8. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 501–514.
9. *Venkatesan P. S., Deecaraman M., Vijayalakshmi M., Sakthivelan S. M.* Sub-acute Toxicity Studies of Acetaminophen in Sprague Dawley Rats. Biol. Pharm. Bull. 2014; 37 (7): 1184–1190.

References

1. Belenky M. L. Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect. Leningrad: Publishing House of Medical Literature, 1963; 151. (In Russ.)
2. GOST 12.1.007-76. Occupational safety standards system. Harmful substances. Classification and general safety requirements.
3. Emelyanova N. B., Abramov V. E., Glazyev E. N., Balyshv A. V. Acute oral and subacute toxicity of

- the drug Trisulfone Suspension. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii = International Journal of Veterinary Medicine*. 2013; 2: 34–37. (In Russ.)
4. Karkishchenko N. N. Guide for laboratory animals and alternative models in biomedical technologies. M., 2010; 344. (In Russ.)
 5. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of laboratory rodents and rabbits: GOST 33216-2014. Enter. first. M.: Standartinform, 2016; 16.
 6. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipment of premises and organization of procedures: GOST 33215-2014. Enter. first. M.: Standartinform, 2016; 19.
 7. SP 2.2.1.3218-14 “Sanitary and epidemiological requirements for the design, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)”.
 8. Khabriev R. U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M., 2005; 501–514. (In Russ.)
 9. Venkatesan P. S., Deecaraman M., Vijayalakshmi M., Sakthivelan S. M. Sub-acute Toxicity Studies of Acetaminophen in Sprague Dawley Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2014; 37 (7): 1184–1190.