ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ НАКОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ МОКСИДЕКТИНА

Белых И. П.¹,

кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник

Аннотация

Изучены параметры острой кожной токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Инспектор Мини» на мышах и крысах. Действующим веществом препарата является москидектин, относящийся к группе макроциклических лактонов класса милбемицинов.

Исследования проводились в виварии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (г. Москва, Россия) на двух опытных и одной контрольной группах белых беспородных мышей-самцов массой 19–21 г по 10 особей в каждой и крыс-самцов массой 200–230 г по 6 особей в каждой. Масса животных указывалась на время нанесения препарата. Препарат наносили однократно без разведения в виде предоставленного раствора с помощью одноканальных механических дозаторов объемом дозирования 10–100 мкл для мышей и 100–1000 мкл для крыс. Животным первой опытной группы препарат наносили в дозе 10 400 мг/кг (100 мкл на 10 г массы тела мыши или 1000 мкл на 100 г массы тела крысы), животным второй опытной группы – в дозе 5200 мг/кг (50 мкл на 10 г массы тела мыши или 500 мкл на 100 г массы тела крысы). Животным контрольной группы исследуемый препарат не наносили.

В результате проведенного исследования было установлено, что LD₅₀ препарата «Инспектор Мини» при кожном нанесении мышам и крысам составила более 10 400 мг/кг массы животного. При клиническом осмотре лабораторных животных опытных групп признаков интоксикации не отмечали. В ходе проведения эксперимента не была выявлена достоверная разница ($p \geq 0,05$) показателей массы тела животных опытных групп во все периоды взвешивания по сравнению с контрольной группой аналогов.

Ключевые слова: острая кожная токсичность, москидектин, мыши, крысы.

¹ 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, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28)

ACUTE SKIN TOXICITY CHARACTERISTICS OF THE DRUG BASED ON MOXIDECTIN

Belykh I. P.¹,

Candidate of Veterinary Sciences, Researcher

Abstract

The acute skin toxicity characteristics of the drug for veterinary use “Inspector Mini” were studied at mice and rats. The active ingredient of the drug is moxidectin which belongs to the group of macrocyclic lactones of the milbemycin class.

The studies were carried out in the vivarium of VNIIP – FSC VIEV (Moscow, Russia) on 2 experimental and 1 control groups of white outbred male mice of 19–21 g, 10 animals in each group and male rats of 200–230 g, 6 individuals in each. The mass of animals was indicated during application of the drug. The drug was used once without dilution in the form of the provided solution with single-channel mechanical dispensers with a dosing volume of 10–100 µl for mice and 100–1000 µl for rats. The animals in the experimental group 1 were treated at a dose of 10 400 mg/kg (100 µl per 10 g of mouse body weight or 1000 µl per 100 g of rat body weight), animals in the experimental group 2 – at a dose of 5 200 mg/kg (50 µl per 10 g of mouse body weight or 500 µl per 100 g of rat body weight). The animals in control group were not treat with the drug.

As a result of the study, it was found that the LD₅₀ of the drug “Inspector Mini” applied to the skin of mice and rats was more than 10 400 mg/kg per animal weight. During clinical examination of laboratory animals from the experimental groups, no signs of intoxication were observed. During the experiment, there was no significant difference ($p \geq 0.05$) in the animals weight from the experimental groups within all periods of weighing compared with the control group of analogues.

Keywords: acute skin toxicity, moxidectin, mice, rats.

Введение. Основными методами борьбы с паразитогами плотоядных животных являются профилактические обработки, для проведения которых постоянно разрабатываются новые препараты [1, 3]. Однако следует отметить, что многие лекарственные средства имеют ограничения в применении по возрасту и массе животных. Учитывая актуальность проблемы, был разработан лекарственный препарат для ветеринарного применения «Инспектор Мини», предназначенный

¹ 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” (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia)

для лечения и профилактики эктопаразитозов и нематодозов собак и кошек мелких пород, щенков и котят.

Препарат содержит в качестве действующего вещества моксидектин – 5 мг в 1 мл препарата.

Основной целью данной работы явилось изучение параметров острой кожной токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Инспектор Мини» на мышах и крысах.

Материалы и методы. Всего в опыте было использовано 48 мышей и крыс. Животные распределялись по группам рандомизировано. Выбор доз, кратности и методов введения препарата определялись в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [4] и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [2]. В качестве критерия принималась масса тела таким образом, чтобы индивидуальное значение массы не отклонялось от среднего значения более чем на 10%.

За сутки до нанесения препарата выбривали шерсть в области спины мышам размером 1,5×1,5 см, а крысам – 6×6 см. После нанесения препарата каждого животного помещали в фиксатор (для мышей – АЕ1001-М1, для крыс – АЕ1001-Р1) на 20 минут для полного впитывания препарата и предотвращения его слизывания другими животными из группы.

В течение 14 суток проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, а также проявлением симптомов интоксикации. Контроль массы тела опытных животных и мышей контрольной группы проводили в день постановки опыта (до нанесения препарата), а также на 1, 3, 7, 9 и 14 сутки.

Результаты исследований. Результаты кожного нанесения препарата «Инспектор Мини» мышам и крысам обобщены в табл. 1.

При клиническом осмотре лабораторных животных в течение всего периода исследования общее состояние крыс и мышей было удовлетворительным, изменения в поведении не отмечались, судороги не наблюдались, аппетит и жажда были сохранены; тонус скелетных мышц соответствовал норме; реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной; целостность кожного покрова не была нарушена, эластичность сохранена, гиперемия отсутствовала; окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме; частота и глубина дыхательных движений, а также ритм

сердечных сокращений не были изменены; каловые массы темно-коричневого цвета, плотной консистенции, характерной овально-продолговатой формы со специфическим запахом, количество соответствовало объему потребленного корма.

Таблица 1

**Общее количество животных (павших/выживших)
после кожного нанесения препарата «Инспектор Мини»**

Доза, мг/кг	Общее количество животных (павших/выживших)	
	Мыши	Крысы
10 400	0/10	0/6
5200	0/10	0/6
Контрольная группа	0/10	0/6

Кроме этого, животные всех групп равномерно набирали массу в течение эксперимента (рис. 1, 2).

Рис. 1. Динамика массы тела мышей

Рис. 2. Динамика массы тела крыс

Не выявлено достоверной разницы показателей процента прироста массы тела у мышей и крыс первой и второй опытных групп по сравнению с контрольными животными (табл. 2).

Таблица 2

Процент прироста к исходной массе тела мышей и крыс

Вид животного	Прирост ($\bar{X} \pm \Delta$), %		
	Контрольная группа	1-я опытная (10 400 мг/кг)	2-я опытная (5200 мг/кг)
Мыши ($n = 10$)	$54,22 \pm 8,48$	$52,54 \pm 9,26$	$53,78 \pm 10,37$
Крысы ($n = 6$)	$30,06 \pm 7,91$	$37,60 \pm 5,77$	$36,46 \pm 5,24$

Примечание: $p \geq 0,05$

Таким образом, при накожном нанесении белым беспородным мышам и крысам LD_{50} препарата составила более 10 400 мг/кг без паде-

жа, выявления каких-либо отклонений в физиологическом состоянии, поведении и массе тела опытных животных.

Заключение. В результате проведенных исследований были изучены параметры острой кожной токсичности на лабораторных животных лекарственного препарата для ветеринарного применения «Инспектор Мини», предназначенного для лечения и профилактики арахноэнтомозов и нематодозов собак и кошек мелких пород, щенков и котят. Согласно полученным экспериментальным данным препарат можно отнести к 4 классу опасности (вещества малоопасные) по общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) [5].

Литература

1. *Арисов М.В.* Изучение острой токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Инспектор Квадро» / *М.В. Арисов, В.В. Артемов* // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2018. № 11. С. 25–33.
2. *Мионов А.М.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
3. *Степанова И.А.* Оценка субхронической токсичности комплексного препарата для собак и кошек Инспектор Квадро при кожном применении / *И.А. Степанова, В.В. Артемов, Г.Б. Арисова, И.П. Белых* // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. Вып. 3. С. 75–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-3-75-81
4. *Хабриев Р.У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией член-корреспондента РАМН, профессора *Р.У. Хабриева*. 2 изд., перераб. и доп. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. 832 с.
5. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями № 1, 2). М.: Стандартиформ, 2007. 10 с.

References

1. Arisov M.V. Study of acute toxicity of a drug for veterinary use "Inspector Quadro" / M.V. Arisov, V.V. Artemov. *Veterinary medicine, zootechnics and biotechnology*. 2018; (11):25–33. (In Russ.)
2. Mironov A.M. Guidance on preclinical studies of drugs. Part 1. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. (In Russ.)
3. Stepanova I.A. Evaluation of the subchronic toxicity of the complex preparation for dogs and cats "Inspector Quadro" for cutaneous use / I.A. Stepanova, V.V. Artemov, G.B. Arisova, I.P. Belykh. *Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13(3):75–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-3-75-81 (In Russ.)
4. Khabriev R.U. Guidance on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Under the general editorship of a corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor Khabriev R.U. 2nd edition, updated and revised. M.: OAO Publishing House "Medicine", 2005. 832 p. (In Russ.)
5. State Standard 12.1.007-76. Occupational safety standards system. Harmful substances. Classification and general safety requirements (with Amendments N 1, 2). Moscow, Standartinform Publ., 2007. 10 p. (In Russ.)