

УДК 619:615.015.4

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-1-59-63

## Острая пероральная токсичность супрамолекулярного комплекса ивермектина

Виктория Владимировна Защепкина

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, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: zashchepkinavv@gmail.com

Поступила в редакцию: 25.11.2019; принята в печать: 13.01.2020

### Аннотация

**Цель исследований:** изучить острую пероральную токсичность супрамолекулярного комплекса ивермектина.

**Материалы и методы.** Объектом исследования были лабораторные животные, которых содержали в виварии ВНИИП. Доклиническое исследование супрамолекулярного комплекса ивермектина проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Для обработки экспериментальных данных при изучении супрамолекулярного комплекса ивермектина использовали метод Литчфилда и Уилкоксона в модификации З. Рота. Острую пероральную токсичность изучали при введении в желудок комплекса ивермектина и субстанции ивермектина для контроля в повышенных дозах белым мышам и крысам живой массой 18 и 160–180 г соответственно. На каждую дозу было взято по 10 мышей и 6 крыс. Препарат вводили однократно с помощью желудочного зонда в дозах от 40 до 350 мг/кг по ДВ. В течение 14 сут проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, а также проявлением симптомов интоксикации.

**Результаты и обсуждение.** Картина интоксикации у мышей и крыс была сопоставимой; также была выявлена зависимость числа павших особей от величины вводимой дозы. Токсичность супрамолекулярного комплекса ивермектина была в 3 раза ниже таковой субстанции ивермектина. Введение в состав препарата арабиногалактана способствует нивелированию негативного влияния ДВ (ивермектин) в супрамолекулярном комплексном препарате на организм животных. ЛД<sub>50</sub> субстанции ивермектина для мышей составила 82,0, для крыс – 165,0 мг/кг, супрамолекулярного комплекса ивермектина – соответственно 280,0 и 298,0 мг/кг (по препарату 14500 и 14598 мг/кг). Согласно ГОСТ 12.1.007-76 супрамолекулярный комплекс ивермектина относится к 4 классу опасности.

**Ключевые слова:** острая токсичность, супрамолекулярный комплекс, ивермектин, мыши, крысы, летальная доза.

**Для цитирования:** Защепкина В. В. Острая пероральная токсичность супрамолекулярного комплекса ивермектина // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 1. С. 59–63. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-59-63>

© Защепкина В. В., 2020

---

## Acute Oral Toxicity of the Supramolecular Complex of Ivermectin

Victoriya V. Zashchepkina

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: zashchepkinavv@gmail.com

Received on: 25.11.2019; accepted for printing on: 13.01.2020

## Abstract

The purpose of the research is to study the acute oral toxicity of the supramolecular complex of ivermectin.

**Materials and methods.** The object of the study was laboratory animals kept in the vivarium of the All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants. The preclinical study of the ivermectin complex was carried out in accordance with "Guidelines for the Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances". To process the experimental data in the study of the supramolecular complex of ivermectin, the method proposed by Litchfield and Wilcoxon modified by Z. Roth was used. Acute oral toxicity was carried out with the administration of a complex of ivermectin and the substance ivermectin into the stomach for control in high doses in white mice and rats with a live weight of 18 and 160–180 g respectively. For each dose, 10 mice and 6 rats were used. The drug was administered once using a gastric tube in a doses from 40 to 350 mg/kg in terms of AS. For 14 days the general condition and behavior of animals, possible death, as well as the manifestation of symptoms of intoxication has been monitored.

**Results and discussion.** As our studies showed, the picture of intoxication in both species (mice and rats) was comparable, and the dependence of the number of dead animals on the administered dose was also revealed. Unlike the substance ivermectin, the toxicity of the supramolecular complex is 3 times lower. The introduction of arabinogalactan into the composition of the drug helps to level the negative effect of AS (ivermectin) in the supramolecular complex preparation on the animal organism. LD50 of ivermectin substance for mice was 82.0, for rats – 165.0 mg/kg, supramolecular complex of ivermectin – 280.0 and 298.0 mg/kg respectively (according to the drug 14500 and 14598 mg/kg). According to GOST 12.1.007-76, the supramolecular complex of ivermectin belongs to hazard class 4.

**Keywords:** acute toxicity, antiparasitic supramolecular complex of ivermectin, mouse, rat, lethal dose (LD).

**For citation:** Zashchepkina V. V. Acute oral toxicity of the supramolecular complex of ivermectin. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (1): 59–63. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-59-63>

## Введение

Начало исследования на токсичность заложил Парацельс (1493–1541), который определил химические вещества, вызывающие токсичность животных и растений; определил безвредные и полезные свойства токсинов и доказал зависимость доза–ответ для лекарств. Ему принадлежит утверждение: «Все вещества – яды; нет таких, которые не являются ядом; правильная доза отличает яд от лекарства».

Матье Орфила (1787–1853) – испанский врач, химик и токсиколог; определял взаимосвязь между ядами и их биологические свойства, продемонстрировал конкретное повреждение органов, вызванное токсинами; с него начинается современная токсикология.

Использование животных в доклинических исследованиях на токсичность началось в 1920 г., когда J. W. Trevan предложил использовать тест «летальная доза 50%» (ЛД<sub>50</sub>), чтобы определить смертельную дозу отдельных химических веществ. В начале 1960-х годов тысячи детей родились с врожденными дефектами, вызванными талидомидом. После этого начали изучать токсичность всех фармацевтических веществ исследуемых и новых препаратов.

Токсикологические методы скрининга препаратов и токсикологические исследования

отдельных веществ были разработаны в середине 1900-х годов.

Доклинические токсикологические исследования направлены на выявление активности токсических веществ, возникающих при введении фармакологического вещества в организм лабораторных животных. Они являются неотъемлемой частью исследований, доказывающих безопасность лекарственных средств. Доклинические токсикологические исследования необходимы для определения возможного риска гибели животных при проведении клинических исследований лекарственных средств.

Работу проводили по Государственному заданию 0577-2014-0006: Создание противопаразитарных препаратов нового поколения на основе супрамолекулярных наноразмерных систем доставки, изучение особенностей метаболизма, биотрансформации, фармакокинетики в организме животных, фармако-токсикологические свойства и эффективности лечебных средств.

Разработка инновационных технологий получения противопаразитарных препаратов широкого спектра действия является важной проблемой в связи с высоким уровнем опасности распространения паразитарных болез-

ней в России, поэтому создание новых противопаразитарных средств остается одним из приоритетных направлений развития науки и техники.

Для дегельминтизации лошадей табунного содержания и диких животных в заповедниках вольным вскармливанием нами разработан препарат с применением механохимической нанотехнологии в виде супрамолекулярного комплекса на основе субстанции ивермектина в одну стадию без участия жидких фаз с использованием двух водорастворимых полимеров арабиногалактана и поливинилпирролидона до образования частиц размером от 0,1 (70%) до 10 микрон, представляющий собой супрамолекулярный комплекс в виде растворимого в воде порошка без вкуса с легко уловимым хвойным запахом [1, 4, 5].

Цель исследования – изучить острую пероральную токсичность супрамолекулярного комплекса ивермектина согласно Федеральному закону от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» для определения возможного риска гибели животных.

### Материалы и методы

Объектом исследования были лабораторные животные, которых содержали в виварии ВНИИП – филиале ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко в соответствии с правилами, принятыми в Европейской конвенции по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Доклинические исследования комплекса ивермектина проводили в соответствии с Методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета («Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ») [6].

Для обработки экспериментальных данных при изучении супрамолекулярного комплекса ивермектина использовали метод Литчфилда и Уилкоксона в модификации З. Рота, так как он даёт полную и объективную информацию о величине фармакологической активности изучаемого препарата в отличие от метода Миллера и Тейнтера [2].

Острую пероральную токсичность изучали при введении в желудок комплекса ивермектина и субстанции ивермектина для контроля в повышенных дозах на белых мышах и крысах

живой массой 18 и 160–180 г соответственно. На каждую дозу было использовано по 10 мышей и 6 крыс. Препарат вводили однократно с помощью желудочного зонда в дозах от 40 до 350 мг/кг по ДВ. В течение 14 сут наблюдали за общим клиническим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, а также проявлением симптомов интоксикации (двигательная активность, состояние оболочек глаз, консистенция и цвет фекальных масс, потребление корма, изменение массы тела). Контроль массы тела экспериментальных животных проводили до проведения опыта и после на 3, 7, 9 и 14-е сутки.

### Результаты и обсуждение

При введении в желудок супрамолекулярного комплекса ивермектина и субстанции ивермектина группе мышей ( $n = 10$ ) соответственно в дозах 200 и 40 мг/кг и крысам 225 и 40 мг/кг признаков интоксикации не наблюдали. Животные динамично набирали массу тела; при убое и вскрытии на 14-е сутки патологоанатомических изменений внутренних органов не отмечали. При повышении мышам и крысам вводимой дозы установлена зависимость числа павших животных от ее величины. При повышенных дозах супрамолекулярного комплекса ивермектина (от 250 до 400 мг/кг) и субстанции (от 50 до 220 мг/кг) гибель животных отмечали через 1, 3, 5 и 12-е сутки. Перед падежом животные были угнетены, лежали, зарывшись в подстилку; наблюдали дрожь и коричневатые истечения из носа с примесью крови. При вскрытии павших животных в легких и брюшной полости отмечали темно-коричневый экссудат с примесью крови, печень увеличена, темно-коричневого цвета; при разрезе выделялась темная жидкость, селезенка уменьшена в размере, внешне и при разрезе черного цвета; почки увеличены, светлого цвета, при разрезе содержат белую густую массу. В кишечнике содержится небольшое количество пищевых масс, отмечается вздутие. Вероятно, при введении повышенных доз препаратов гибель животных наступила от гепато- и нефроинтоксикации, а в последствии и асфиксии. Картина интоксикации у всех животных была идентична.

Результаты изучения острой пероральной токсичности испытуемых препаратов приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

## Результаты изучения острой пероральной токсичности супрамолекулярного комплекса ивермектина на мышах и крысах (n = 10)

Доза, мг/ кг, по ДВ	Наблюдаемый эффект	Наблюдаемый эффект в %	Ожидаемый % эффекта	Разность между ожид. и наблюд. эффект.	Слагаемые X <sup>2</sup>	Сумма слагаем., умнож. на число свобод	Табл. знач. X <sup>2</sup> при P = 0,05	Величина для доверительных границ	
								S	N
<i>Мыши</i>									
200	10/0	1,5	3,5	2	0,027	0,51	7,82	1,28	30
250	10/3	30	28	2	0,0025				
300	10/6	60	64	4	0,008				
350	10/9	90	89	1	0,0015				
400	10/10	99,2	97,5	1,7	$\frac{0,012}{0,051}$				
<i>Крысы</i>									
225	6/0	0,3	1,0	0,7	0,005	0,2455	1,473	1,1	12
250	6/1	1,7	0,3	1,4	0,028				
275	6/2	3,3	3,0	0,3	0,0015				
300	6/3	50	60	10	0,018				
350	6/5	97,3	98,9	1,6	0,026				
400	6/6	99,7	99,0	0,7	$\frac{0,005}{0,2455}$				

Таблица 2

## Результаты изучения ЛД (мг/кг) супрамолекулярного комплекса ивермектина по ДВ и препарату

Вид животных	ЛД <sub>0</sub> по ДВ/преп.	ЛД <sub>16</sub> по ДВ/преп.	ЛД <sub>50</sub> по ДВ/преп.	ЛД <sub>84</sub> по ДВ/преп.	ЛД <sub>100</sub> по ДВ/преп.
Мыши	200/1000	230,0/11500	$\frac{280,0/14500}{(248,1 + 316,4)/(12480 + 15640)}$	370,0/18500	400/20000
Крысы	225/11250	260,0/13000	$\frac{298,0/14598}{(238,4 + 372,5)/11580/18572}$	320,0/16000	400/20000

По результатам изучения острой пероральной токсичности супрамолекулярного комплекса ивермектина установлена ЛД<sub>50</sub> для мышей, равная 280,0 (248,1 ÷ 316,4) мг/кг (по препарату 14500 (12480 ÷ 15640) мг/кг, для крыс – 290,0 (238,4 ÷ 372,5) мг/кг, (по препарату 14598 (11580 ÷ 18572) мг/кг.

ЛД<sub>50</sub> субстанции ивермектина для мышей составила 82,0 (61,2 ÷ 110,1) мг/кг, для крыс – 165,0 (134,2 ÷ 203,0) мг/кг.

### Заключение

Картина интоксикации у мышей и крыс была сопоставимой; также была выявлена зависимость числа павших особей от величины вводимой дозы. Токсичность супрамолекулярного комплекса ивермектина была в 3 раза ниже таковой субстанции ивермектина. Введение в состав препарата арабиногалактана способствует нивелированию негативного влияния ДВ (ивермектин) в супрамолекулярном комплексном препарате на организм животных. У субстанции ивермектина отмечена видовая чувствительность (мыши ЛД<sub>50</sub> = 82,0, крысы – 165,0 мг/кг).

По результатам оценки острой пероральной токсичности ЛД<sub>50</sub> супрамолекулярного комплекса ивермектина составляет для мышей 280,0 и крыс 298,0 мг/кг по ДВ и соответственно по препарату – 14 500 и 14 598 мг/кг.

Согласно ГОСТ 12.1.007-76, супрамолекулярный комплекс ивермектина относится к 4 классу опасности [2, 3].

### Литература

1. Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Варламова А. И., Мусаев М. Б., Поляков Н. Э., Чистяченко Ю. С., Садов К. М., Халиков М. С. Супрамолекулярные комплексы антигельминтных бензимидазольных препаратов, получение и свойства. М.: Новые авторы, 2017. 90 с.
2. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: изд-во Мед. литературы, 1963. 151 с.
3. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.
4. Защепкина В. В., Мусаев М. Б., Халиков С. С. Доклинические исследования твердой дисперсии ивермектина // Матер. докл. междунар. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». М., 2019. Вып. 20. С. 231–237.
5. Медведева С. А., Александрова Г. П., Сайботалов М. Ю. Арабиногалактан лиственницы сибирской – природный иммуномодулятор // Матер. докл. 5 Междунар. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». СПб.: Петродворец, 2001. С. 104–105.
6. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 501–514.

### References

1. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Varlamova A. I., Musaev M. B., Polyakov N. E., Chistyachenko Yu. S., Sadov K. M., Khalikov M. S. Supramolecular complexes of anthelmintic benzimidazole preparations, preparation and properties. M.: New Authors, 2017; 90. (In Russ.)
2. Belenky M. L. Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect. Leningrad: Publishing House of Medical Literature, 1963; 151. (In Russ.)
3. GOST 12.1.007-76. Occupational safety standards system. Harmful substances. Classification and general safety requirements.
4. Zashchepkina V. V., Musaev M. B., Khalikov S. S. Preclinical studies of ivermectin solid dispersion. 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". M., 2019; 20: 231–237. (In Russ.)
5. Medvedeva S. A., Alexandrova G. P., Saibotalov M. Y. Arabinogalactan of Siberian larch – a natural immunomodulator. Mater. dokl. of 5th International Congress "Actual problems of creating new drugs of natural origin". 2001; 104–105. (In Russ.)
6. Khabriev R. U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M., 2005; 501–514. (In Russ.)