

Токсикологическая оценка ветеринарного препарата Траметин Плюс

(✉) Чхенкели В.А.¹, Чхенкели Г.Д.¹, Вокина В.А.²

¹ООО «Биотехвет»

Иркутск, Россия

²Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований

Иркутская область, г. Ангарск, Россия

(✉) e-mail: chkhenkeli@rambler.ru

Одной из сложных проблем, стоящих перед ветеринарной наукой и практикой, является борьба с ассоциированными респираторными и желудочно-кишечными болезнями молодняка крупного рогатого скота. Совершенствование системы мер по снижению заболеваемости предполагает в том числе разработку и использование новых лечебно-профилактических препаратов. В качестве такого препарата может быть использован Траметин Плюс, созданный на основе модифицированной биологически активной субстанции, получаемой при жидкофазной ферментации гриба-ксилотрофа *Trametes pubescens* (Shumach. Fr.) Pilat (штамм 0663). Разработка новых лекарственных средств требует тщательного токсиколого-биологического обоснования безопасности их применения как в ветеринарии, так и в медицине по критериям общетоксического действия, отдаленных и специфических последствий. В результате проведенных исследований выявлено, что по параметру среднесмертельной дозы (DL_{50}) испытуемый препарат при внутрижелудочном пути поступления характеризуется как вещество, имеющее низкую опасность острой токсичности, и относится к V классу опасности ($DL_{50} > 2000$ мг/кг). Величины среднесмертельных доз свидетельствуют об отсутствии различий половой чувствительности животных к данному препарату. При изучении кумулятивных свойств в тесте субхронической токсичности случаев гибели животных и признаков интоксикации у белых крыс отмечено не было, коэффициент кумуляции определить не удалось, что позволяет отнести исследуемый ветеринарный препарат к группе веществ, не обладающих кумулятивными свойствами. При оценке сенсибилизирующих свойств препарата с помощью внутрикожной сенсибилизации морских свинок показано, что Траметин Плюс обладает слабо выраженными аллергенными свойствами. По итогам исследования сделан вывод, что изучаемый препарат является нетоксичным и безопасным и может быть применен для проведения дальнейших ветеринарных исследований на сельскохозяйственных животных.

Ключевые слова: острая и хроническая токсичность, кумулятивные свойства, сенсибилизирующие свойства

Toxicological assessment of the veterinary drug Trametin Plus

(✉) Chkhenkeli V.A.¹, Chkhenkeli G.D.¹, Vokina V.A.²

¹Biotechvet LLC

Irkutsk, Russia

²East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research

Angarsk, Irkutsk region, Russia

(✉) e-mail: chkhenkeli@rambler.ru

One of the complex problems facing veterinary science and practice is the control of associated respiratory and gastrointestinal diseases of young cattle. Improvement of the system of measures to reduce morbidity involves, among other things, the development and use of new therapeutic and prophylactic drugs. Trametin Plus, created on the basis of a modified biologically active substance obtained by liquid-phase fermentation of the xylophagous fungus *Trametes pubescens* (Shumach. Fr.) Pilat (strain 0663), can be used as such a preparation. The development of new drugs requires careful toxicological and biological substantiation of safety of their use both in veterinary medicine and in medicine according to the criteria of general toxic effect, remote and specific consequences. As a result of the conducted studies, it was revealed that according to the parameter of the average lethal dose

(DL₅₀) the tested drug at intragastric route of intake is characterized as a substance with low danger of acute toxicity and belongs to the V class of danger (DL₅₀ > 2000 mg/kg). The magnitudes of the average lethal doses indicate that there are no differences in the sex sensitivity of the animals to this drug. During the study of cumulative properties in the subchronic toxicity test, no cases of animal death and signs of intoxication in white rats were observed, the cumulation coefficient could not be determined, which allows us to attribute the investigated veterinary drug to the group of substances that do not have cumulative properties. When evaluating the sensitizing properties of the drug by intradermal sensitization of guinea pigs, it was shown that Trametin Plus has weakly expressed allergenic properties. The study concluded that the studied drug is non-toxic and safe and can be used for further veterinary studies on farm animals.

Keywords: acute toxicity, chronic toxicity, cumulative properties, sensitizing properties

Для цитирования: Чхенкели В.А., Чхенкели Г.Д., Вокина В.А. Токсикологическая оценка ветеринарного препарата Траметин Плюс // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. 2024. Т. 54. № 12. С. 109–118. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2024-12-12>

For citation: Chkhenkeli V.A., Chkhenkeli G.D., Vokina V.A. Toxicological assessment of the veterinary drug Trametin Plus. *Sibirskii vestnik sel'skokhozyaistvennoi nauki* = *Siberian Herald of Agricultural Science*, 2024, vol. 54, no. 12, pp. 109–118. <https://doi.org/10.26898/0370-8799-2024-12-12>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Благодарность

Работа выполнена при финансовой поддержке ФБГУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (договор № 4893 ГС1/86520 от 16.02.2023 г.).

Acknowledgements

The work was carried out with the financial support of the Federal State Budgetary Institution "Foundation for Assistance to Small Innovative Enterprises in Science and Technology" (contract No. 4893 GS1/86520 of 16.02.2023).

ВВЕДЕНИЕ

Ассоциированные респираторные и желудочно-кишечные болезни молодняка крупного рогатого скота распространены практически во всех странах мира и наносят ощутимый экономический ущерб, обусловленный гибелью животных, снижением молочной продуктивности, потерей живой массы и нарушением воспроизводительной функции [1].

Совершенствование системы мер по снижению заболеваемости включает в том числе использование новых лечебно-профилактических препаратов. В качестве такого препарата предлагается Траметин Плюс, разработанный на основе модифицированной биологически активной субстанции, по-

лучаемой при жидкофазной ферментации гриба-ксилотрофа *Trametes pubescens* Pilat (штамм 0663)¹. Опытные партии препарата производит ООО «Биотехвет» для проведения исследований².

Разработка новых лекарственных средств с использованием методов биотехнологии требует более тщательного медико-биологического обоснования безопасности их применения по критериям общетоксического действия, отдаленных и специфических последствий [2–4].

В связи с этим цель исследования заключалась в установлении класса опасности ветеринарного препарата Траметин Плюс по параметрам острой, подострой и хронической токсичности, а также сенсibiliзирующих свойств.

¹Чхенкели В.А., Мельцов И.В. Комплексная диагностика и профилактика ассоциированных желудочно-кишечных и респираторных болезней телят в современных социально-экономических условиях Иркутской области: метод. рекомендации. Иркутск: Издательство ИГУ, 2023. 111 с.

²Пат. РФ № 2 819 785. Препарат для профилактики ассоциированных желудочно-кишечных и респираторных болезней телят и способ его применения / В.А. Чхенкели, Г.Д. Чхенкели, Д.Г. Чхенкели; патентообладатель: ООО «Биотехвет». Опубл. 24.05.2024. Бюл. № 15.

Задачи исследования:

1) оценка острой, подострой и хронической токсичности препарата при пероральном введении белым крысам;

2) оценка сенсibiliзирующих свойств препарата при однократном введении белым морским свинкам и последующем двухнедельном наблюдении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Общее состояние организма подопытных животных оценивали по массе тела, внешнему виду, реакции на внешние раздражители [5], функциональное состояние нервной системы – по параметрам поведенческих реакций, выявленных при тестировании животных в «открытом поле» [6, 7].

Биохимические исследования сыворотки крови проводили с использованием наборов реагентов производства ООО «НПФ “Абрис +”» (Санкт-Петербург). Гематологические показатели крови определяли на автоматическом анализаторе PCE-90 Vet (Mindrey, Китай).

Патоморфологическое исследование осуществляли путем вскрытия умерщвленных животных. Определяли массовые коэффициенты следующих органов: сердце, легкие без трахеи, печень, селезенка, почки, головной мозг, половые гонады [8].

Острую токсичность определяли по ГОСТ 32644–2014³. Проведено испытание предельной дозы, так как, согласно открытым данным, исследуемый препарат имеет токсичность выше нормативного предела доз.

Для определения кумулятивного действия препарат вводили перорально 30 самцам белых крыс ежедневно в нарастающих дозах. При пересчете доз проводили взвешивание животных. В течение всего эксперимента

регистрировали гибель животных. У выживших и павших особей проводили макроскопический анализ внутренних органов.

Для расчета величины коэффициента кумуляции применяли следующую формулу:

$$K_{\text{кум}} = DL_{50 \text{ п}} / DL_{50 \text{ I}}$$

где $DL_{50 \text{ п}}$ и $DL_{50 \text{ I}}$ – среднесмертельные дозы при п- и I-кратном введении.

Хроническую токсичность исследовали в соответствии с ГОСТ 32519–2013⁴ и «Методическими указаниями по изучению общетоксического действия фармакологических веществ»⁵. Хроническое действие препарата исследовали на 48 крысах.

Изучение сенсibiliзирующего действия Траметина Плюс проводили согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»⁶ и «Методическим указаниям»⁷. Сенсibiliзирующее действие препарата исследовали с помощью внутрикожной сенсibiliзации. Опыты проводили на морских свинках, являющихся альбиносами или имеющих белый окрас кожных покровов. Масса животных составляла 260–300 г. Представителям опытной группы однократно внутрикожно у наружной поверхности уха ближе к его основанию вводили по 0,02 мл изучаемого препарата, контрольным животным – тот же объем физиологического раствора. Сенсibiliзирующее воздействие оценивали по результатам теста опухания уха (ТОУ).

На проведение исследований с экспериментальными животными получено положительное заключение локального комитета ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (протокол № 6 от 15.05.2023 г.).

Статистический анализ результатов исследования осуществляли с использованием

³ГОСТ 32644–2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. М.: Стандартинформ, 2015. 12 с.

⁴ГОСТ 32519–2013. Методы испытаний по воздействию химической продукции на организм человека. Изучение хронической токсичности при внутрижелудочном поступлении. М.: Стандартинформ, 2014. 12 с.

⁵Арзамасцев Е.В., Гуськова Т.А., Березковская И.В., Любимов Б.И., Либерман С.С., Верстакова О.Л. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. С. 41–54.

⁶Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.

⁷Методические указания 1.1.578–96. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы. М.: Минздрав России, 1997. 24 с.

пакета прикладных программ Statistica 6.1 (StatSoft). Для принятия решения о виде распределения признаков применяли *W*-критерий Шапиро–Уилка, для сравнения групп – *U*-критерий Манна–Уитни. Нулевые гипотезы об отсутствии различий между группами отвергали при уровне значимости $p \leq 0,05$ [9]. В табл. 1–6 результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дозировка испытуемого препарата была выбрана исходя из результатов предыдущих исследований препарата-прототипа Траметин (см. сноску 2).

При внутрижелудочном пути поступления субстанции в дозе 2000 мг/кг у белых крыс обоего пола признаки интоксикации и изменения во внутренних органах не обнаружены.

Согласно результатам острого эксперимента, по показателю «среднесмертельная доза» (DL_{50}) при внутрижелудочном пути поступления препарат относится к V классу опасности ($DL_{50} > 2000$ мг/кг).

Также было установлено отсутствие различий половой чувствительности животных к препарату. При определении параметров хронической токсичности и половой чувствительности при внутрижелудочном введении препаратов, когда продолжительность

применения по показаниям не превышает 2 нед, рекомендуемая продолжительность исследований при многократном введении грызунам должна составлять 1 мес. Так как продолжительность применения Траметина Плюс составляет от 5 до 10 дней, длительность введения препарата при исследовании хронической токсичности составила 30 дней. В течение всего периода введения препарата отслеживали динамику набора массы тела животными, получавшими терапевтическую и профилактическую дозы (см. табл. 1).

Исследование видоспецифического поведения проводили с использованием теста «открытое поле» (см. табл. 2). По итогам теста не было зафиксировано статистически значимых результатов у групп, получавших профилактическую и терапевтическую дозы препарата, и контрольными животными. Как самцы, так и самки белых крыс, получавшие исследуемый препарат в профилактической и терапевтической дозах, имели нормальную локомоторную и исследовательскую активность, низкий уровень тревожности [10].

В опытных группах такие показатели мочи, как белок, pH, относительная плотность, варьировали, не отличаясь статистически значимо от показателей контрольной группы и находясь в референсных интервалах нормы [11, 12]. Биохимические исследования мочи у самцов и самок белых крыс после введе-

Табл. 1. Масса тела белых крыс в динамике при хроническом введении опытного препарата
Table 1. Body weight of white rats in dynamics during chronic administration of the experimental preparation

Масса тела, г	Контроль (<i>n</i> = 8)	Терапевтическая доза (1,5 мл/кг) (<i>n</i> = 8)	Профилактическая доза (0,75 мл/кг) (<i>n</i> = 8)
<i>Самцы</i>			
До введения	228,0 (204,0; 247,0)	228,5 (218,5; 238,0)	228,0 (214,5; 239,0)
Через 1 нед	235,0 (210,0; 258,0)	230,0 (225,5; 246,0)	234,5 (222,5; 244,5)
Через 2 нед	248,5 (223,5; 270,5)	246,0 (242,0; 260,0)	244,5 (232,0; 259,0)
Через 3 нед	251,0 (233,0; 274,5)	251,5 (245,5; 263,0)	246,5 (235,0; 256,0)
Через 4 нед	260,0 (241,0; 283,0)	259,0 (253,0; 274,5)	255,0 (243,5; 265,0)
<i>Самки</i>			
До введения	178,5 (168,0; 192,0)	178,0 (166,5; 189,0)	176,0 (170,0; 189,0)
Через 1 нед	195,0 (186,5; 208,5)	191,5 (184,0; 197,5)	189,5 (177,0; 206,0)
Через 2 нед	213,0 (204,0; 221,5)	211,0 (199,0; 220,0)	211,0 (197,5; 226,5)
Через 3 нед	213,0 (204,0; 224,0)	211,0 (199,0; 220,0)	216,0 (197,5; 231,5)
Через 4 нед	212,0 (200,0; 229,0)	213,0 (203,5; 221,0)	207,0 (193,0; 234,0)

Табл. 2. Показатели поведения белых крыс в тесте «открытое поле»
Table 2. Behavioral performance of white rats in the "open field" test

Показатель	Контроль (n = 8)	Терапевтическая доза (n = 8)	Профилактическая доза (n = 8)
<i>Самцы</i>			
Время в центре, %	0,10 (0,05; 0,13)	0,10 (0,07; 0,14)	0,04 (0,04; 0,09)
Исследованная площадь арены, %	50,5 (44,4; 58,3)	59,6 (53,0; 62,1)	35,0 (32,1; 50,2)
Пройденный путь, см	572,6 (535,5; 616,6)	623,7 (552,7; 726,3)	517,6 (465,0; 728,0)
Вертикальная двигательная активность, мм	36,9 (32,2; 46,6)	49,5 (37,9; 59,5)	34,0 (29,3; 45,2)
<i>Самки</i>			
Время в центре, %	0,08 (0,04; 0,14)	0,10 (0,06; 0,12)	0,10 (0,05; 0,11)
Исследованная площадь арены, %	37,6 (34,1; 61,5)	54,2 (47,2; 63,9)	52,8 (40,3; 56,4)
Пройденный путь, см	585,3 (505,9; 681,3)	701,9 (603,3; 795,7)	710,7 (675,1; 808,9)
Вертикальная двигательная активность, мм	32,4 (22,0; 39,3)	50,3 (34,1; 64,1)	54,0 (33,7; 56,5)

ния исследуемого ветеринарного препарата в обеих дозах не показали отличий относительно контрольных значений (см. табл. 3).
При исследовании гематологического статуса у животных обоих полов при введении препарата в различных дозах не выявлено статистически значимых различий (см. табл. 4).

Содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, СОЭ и цветовой показатель у самцов и самок опытных групп при получении исследуемого препарата в профилактической и терапевтической дозах изменялись, но не превышали физиологических референсных значений [12–14].

Табл. 3. Биохимические показатели мочи белых крыс обоего пола
Table 3. Biochemical parameters of the urine of white rats of both sexes

Показатель	Контроль (n = 8)	Профилактическая доза (n = 8)	Терапевтическая доза (n = 8)
<i>Самцы</i>			
Билирубин, мкмоль/л	0 (0; 8,5)	0 (0; 0)	0 (0; 8,5)
Кетоны, ммоль/л	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)
Аскорбиновая кислота, г/л	0 (0; 0,20)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Белок, г/л	0,15 (0; 0,30)	0 (0,15; 0,30)	0,15 (0; 0,30)
Эритроциты, кл/мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Лейкоциты, кл/мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
pH	6,0 (5,7; 6,0)	6,0 (5,7; 6,2)	6,0 (6,0; 6,0)
Относительная плотность, г/л	1,03 (1,03; 1,04)	1,03 (1,03; 1,03)	1,03 (1,03; 1,03)
<i>Самки</i>			
Билирубин, мкмоль/л	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 8,5)
Кетоны, ммоль/л	0 (0; 0,5)	0 (0; 0,5)	0,5 (0; 0,5)
Аскорбиновая кислота, г/л	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Белок, г/л	0 (0; 0,15)	0 (0; 0,15)	0 (0; 0,15)
Эритроциты, кл/мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
Лейкоциты, кл/мкл	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0 (0; 0)
pH	6,5 (6,0; 7,0)	5,7 (5,5; 6,0)	6,0 (5,5; 6,2)
Относительная плотность, г/л	1,03 (1,02; 1,03)	1,03 (1,03; 1,04)	1,03 (1,03; 1,03)

Табл. 4. Гематологический статус самцов и самок белых крыс

Table 4. Hematological status of male and female white rats

Показатель	Контроль (n = 8)	Профилактическая доза (n = 8)	Терапевтическая доза (n = 8)
<i>Самцы</i>			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,29 (5,26; 5,90)	5,32 (4,91; 5,56)	5,37 (4,85; 5,74)
Гемоглобин, г/л	156,0 (154,0; 160,0)	151,0 (122,0; 157,5)	141,5 (134,5; 160,5)
Цветовой показатель, 10^{-12} г	0,88 (0,81; 0,90)	0,85 (0,72; 0,89)	0,82 (0,81; 0,89)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	5,70 (4,80; 7,20)	5,10 (3,30; 6,05)	4,28 (3,60; 5,80)
СОЭ, мм/ч	2,5 (1,0; 4,0)	2,5 (1,5; 3,0)	2,5 (2,0; 3,0)
<i>Самки</i>			
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	5,11 (5,10; 5,31)	4,90 (4,90; 5,20)	5,45 (5,00; 5,55)
Гемоглобин, г/л	141,0 (134,0; 154,0)	139,0 (127,0; 153,0)	146,0 (140,0; 153,0)
Цветовой показатель, 10^{-12} г	0,78 (0,77; 0,90)	0,85 (0,82; 0,86)	0,83 (0,81; 0,85)
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	4,90 (3,40; 6,00)	4,20 (3,20; 4,80)	4,45 (3,30; 4,85)
СОЭ, мм/ч	1,0 (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)

Результаты исследования биохимического статуса самцов и самок белых крыс, получавших профилактическую и терапевтическую дозы препарата в течение 30 дней, представлены в табл. 5.

У белых крыс обоего пола при 30-кратном введении опытного препарата в терапевтической и профилактической дозах выявлено статистически значимое снижение уровня триглицеридов и глюкозы в сыворотке крови. В целом изменения биохимических показателей крови в опытных группах животных обоего пола, несмотря на различия по сравнению с контрольными особями, находились в интервалах вариабельности нормы⁸. У самок в контрольной и опытных группах содержание глюкозы и общего белка в сыворотке крови было выше, чем у самцов. Это является физиологической нормой [13–15].

Для изучения состояния внутренних органов проведен анализ массовых коэффициентов внутренних органов белых крыс, получавших исследуемый препарат (см. табл. 6). Макроскопическое обследование внутренних органов представителей опытных групп не выявило каких-либо изменений по сравнению с внутренними органами контрольных животных.

Таким образом, результаты клинико-лабораторных и патоморфологических исследований при хроническом введении препарата белым крысам обоего пола свидетельствуют об отсутствии выраженного токсического действия изучаемого препарата. Траметин Плюс не оказал влияния на набор массы тела, поведение, биохимический состав мочи и гематологические показатели белых крыс при 30-кратном введении. Снижение содержания глюкозы и триглицеридов в сыворотке крови белых крыс обоего пола свидетельствует о влиянии препарата на углеводный и липидный обмен.

Для проведения испытаний по оценке кумулятивных свойств препарата использованы ранее полученные данные по среднелетальной дозе препарата Траметин для лечения желудочно-кишечных болезней телят – 8200 мг/кг. При изучении кумулятивных свойств Траметина Плюс суммарная доза вводимого препарата за весь период наблюдения составила 67 568 мг/кг (см. табл. 7). Общее состояние животных, получавших исследуемый препарат в дозах от 0,1 DL₅₀ до 0,75 DL₅₀ внутрижелудочно в течение 24 дней, существенно не различалось.

В связи с тем, что случаи гибели животных отсутствовали и признаков интоксикации отмечено не было, коэффициент куму-

⁸Амиров Д.Р., Тамимдаров Б.Ф., Шагеева А.Р. Клиническая гематология животных: учеб. пособие. Казань, 2020. 134 с.

Табл. 5. Биохимический статус самцов и самок белых крыс
Table 5. Biochemical status of male and female white rats

Показатель	Контроль (n = 8)	Профилактическая доза (n = 8)	Терапевтическая доза (n = 8)
<i>Самцы</i>			
АСТ, ед./л	355,8 (318,1; 372,0)	282,6 (255,9; 358,3)	365,4 (356,4; 398,9)
АЛТ, ед./л	81,7 (72,2; 100,6)	71,7 (57,6; 86,6)	96,5 (83; 101,5)
Билирубин общий, мкмоль/л	0 (0; 0,3)	0,4 (0,1; 0,7)	0,05 (0; 0,45)
Глюкоза венозная, ммоль/л	6,9 (6,7; 7,5)	5,2 (4,9; 5,3)*	6,3 (5,5; 6,5)*
Мочевина, ммоль/л	3,5 (3,3; 4,1)	3,2 (2,7; 4,0)	3,3 (2,9; 3,5)
Холестерин общий, ммоль/л	1,42 (1,31; 1,47)	1,37 (1,25; 1,52)	1,49 (1,46; 1,59)
Триглицериды, ммоль/л	0,59 (0,52; 0,65)	0,36 (0,34; 0,46)*	0,41 (0,37; 0,45)*
Белок общий, г/л	70,9 (68,2; 72,0)	66,2 (64,4; 67,9)	71,5 (65,5; 75,2)
Креатинин, мкмоль/л	61,0 (58,5; 64,0)	60,0 (54,5; 62,5)	52,5 (51,0; 57,0)
<i>Самки</i>			
АСТ, ед./л	253,6 (236,4; 285,3)	220,7 (208,4; 246,6)	249,0 (236,0; 329,5)
АЛТ, ед./л	55,3 (52,9; 68,2)	49,4 (46,9; 55,1)	52,2 (46,35; 64,10)
Билирубин общий, мкмоль/л	0,3 (0; 0,5)	0,5 (0,4; 0,6)	0,4 (0,1; 0,6)
Глюкоза венозная, ммоль/л	8,0 (7,9; 8,6)	6,5 (5,7; 6,7)*	6,40 (5,65; 6,80)*
Мочевина, ммоль/л	4,5 (3,8; 5,2)	3,9 (3,6; 4,5)	3,9 (3,5; 4,2)
Холестерин общий, ммоль/л	1,37 (1,35; 1,57)	1,47 (1,37; 1,65)	1,59 (1,29; 1,67)
Триглицериды, ммоль/л	0,85 (0,61; 1,03)	0,52 (0,45; 0,60)*	0,48 (0,48; 0,52)*
Белок общий, г/л	74,7 (73,9; 77,1)	74,1 (71,7; 74,8)	78,2 (75,9; 80,9)
Креатинин, мкмоль/л	60,0 (59,0; 64,0)	67,0 (59,0; 73,0)	64,0 (61,0; 67,0)

*Различия по сравнению с контрольной группой при $p < 0,05$.

Табл. 6. Массовые коэффициенты внутренних органов белых крыс при хроническом введении препарата, %
Table 6. Mass coefficients of the internal organs of male rats during chronic administration of the drug, %

Орган	Контроль (n = 8)	Профилактическая доза (n = 8)	Терапевтическая доза (n = 8)
<i>Самцы</i>			
Головной мозг	0,67 (0,66; 0,79)	0,73 (0,68; 0,75)	0,72 (0,68; 0,76)
Печень	2,69 (2,53; 2,82)	2,74 (2,53; 2,88)	2,36 (2,29; 2,54)
Почки	0,66 (0,66; 0,70)	0,70 (0,66; 0,73)	0,69 (0,65; 0,75)
Селезенка	0,27 (0,27; 0,28)	0,28 (0,26; 0,30)	0,28 (0,27; 0,30)
Сердце	0,37 (0,34; 0,39)	0,39 (0,37; 0,42)	0,39 (0,37; 0,41)
Семенники	1,32 (1,25; 1,37)	1,39 (1,36; 1,48)	1,37 (1,25; 1,44)
Легкое	0,62 (0,61; 0,66)	0,57 (0,55; 0,62)	0,60 (0,56; 0,76)
<i>Самки</i>			
Головной мозг	0,81 (0,78; 0,92)	0,81 (0,79; 0,88)	0,84 (0,74; 0,90)
Печень	2,89 (2,83; 3,05)	2,63 (2,48; 2,86)	2,74 (2,57; 3,01)
Почки	0,68 (0,64; 0,74)	0,66 (0,58; 0,67)	0,61 (0,61; 0,69)
Селезенка	0,33 (0,31; 0,33)	0,36 (0,31; 0,39)	0,36 (0,33; 0,39)
Сердце	0,48 (0,43; 0,49)	0,42 (0,41; 0,45)	0,45 (0,42; 0,47)
Яичники	0,07 (0,05; 0,08)	0,06 (0,06; 0,08)	0,07 (0,06; 0,08)
Легкое	0,75 (0,62; 0,8)	0,71 (0,64; 0,75)	0,65 (0,64; 0,71)

Табл. 7. Кумулятивные свойства препарата

Table 7. Cumulative properties of the drug

Показатель	Стадия опыта, сут						Итого за 24 дня
	1–4	5–8	9–12	13–16	17–20	21–24	
Доля от DL_{50}	0,1	0,15	0,22	0,34	0,5	0,75	
Суточная доза, мг/кг	820	1230	1804	2788	4100	6150	16 892
Суммарная доза, мг/кг	3280	4920	7216	11 152	16 400	24 600	67 568
Пало/выжило	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
Масса тела, г.:							
опыт	192 ± 18	211 ± 23	218 ± 26	221 ± 28	232 ± 25	241 ± 25	241 ± 25
контроль	191 ± 20	209 ± 26	217 ± 25	223 ± 27	230 ± 30	245 ± 28	245 ± 28

ляции определить не удалось. Учитывая, что введенные дозы составляют 8,24 DL_{50} , то возможная величина коэффициента кумуляции превышает 8. Это свидетельствует об отсутствии кумулятивного эффекта у исследуемого препарата. В соответствии с принятой классификацией, препарат Траметин Плюс относится к группе веществ, не обладающих кумулятивными свойствами.

Табл. 7 демонстрирует положительную динамику прироста массы тела крыс, получавших исследуемый препарат в повышающейся дозе в течение 24 дней. На основе анализа процента прироста к исходной массе тела, составлявшего в опытной и контрольной группах $125,5 \pm 6,2$ и $128,1 \pm 3,7\%$ соответственно, можно сделать вывод, что исследуемый препарат критически не влияет на данный показатель, животные набирали массу в соответствии с возрастными нормами. После декапитации был проведен макроскопический анализ внутренних органов, который не выявил каких-либо изменений.

Отсутствие гибели и признаков интоксикации у животных свидетельствует о том, что исследуемый ветеринарный препарат относится к группе веществ, не обладающих кумулятивными свойствами.

В процессе внутрикожной сенсибилизации морских свинок установлено, что препарат Траметин Плюс обладает слабо выраженными аллергенными свойствами.

ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам острых экспериментов, по параметру среднесмертельной дозы препарат Траметин Плюс при внутрижелудочном пути поступления характеризуется

как вещество, имеющее низкую опасность острой токсичности, и относится к V классу опасности ($DL_{50} > 2000$ мг/кг). Величины среднесмертельных доз препарата свидетельствуют об отсутствии различий половой чувствительности животных к препарату.

2. При изучении кумулятивных свойств в тесте субхронической токсичности случаев гибели животных и признаков интоксикации у крыс отмечено не было, коэффициент кумуляции определить не удалось, что позволяет отнести исследуемый ветеринарный препарат к группе веществ, не обладающих кумулятивными свойствами.

3. При оценке сенсибилизирующих свойств показано, что препарат Траметин Плюс при внутрикожной сенсибилизации морских свинок обладает слабо выраженными аллергенными свойствами.

4. Таким образом, препарат Траметин Плюс является нетоксичным и безопасным и может быть использован для проведения дальнейших ветеринарных исследований на сельскохозяйственных животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чхенкели В.А., Чхенкели Г.Д., Никонова А.А., Горшков А.Г. Анализ состава жирных кислот, летучих полярных и неполярных органических соединений ветеринарного препарата «Траметин Плюс» // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2023. № 13 (3). С. 382–391. DOI: 10.21285/2227-2925-2023-13-3-382-391.
2. Арисова Г.Б. Токсикологическая характеристика ветеринарного противопаразитарного препарата пролонгированного действия в форме раствора при приеме внутрь //

- Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. 2021. Вып. 22. С. 67–73. DOI: 10.31016/978-5-6046256-13.
3. Stepanov L.F., Arisov M.V., Frisova G.B. Toxicity Assessment of a multicomponent antiparasitic drug in animals // *Words veterinary journal*. 2020. N 10 (2). P. 207–215. DOI: 10.36380/scil.2020.wvj27.
 4. Индюхова Е.Н., Арисов М.В., Арисова Г.Б., Степанова И.А. Токсикологическая оценка ветеринарного комплексного инсекто-акарицидного препарата «Неотерика Протекто 12» // *Российский паразитологический журнал*. 2018. № 12 (3). С. 60–66. DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-3-60-66.
 5. Рахматуллин Э.К., Скляр О.Д. Изучение токсичности ветеринарных препаратов на доклиническом этапе // *Вестник российской сельскохозяйственной науки*. 2019. № 5. С. 61–64. DOI: 10.30850/vrsn/2019/5/61-64.
 6. Bazhenova E.Y., Fursenko D.V., Khotskin N.V., Sorokin I.E., Kulikov A.V. Effect of lethal yellow (AY) mutation and photoperiod alterations on mouse behavior // *Vavilov journal of genetics breeding*. 2019. Vol. 23. N 1. P. 55–61. DOI: 10.18699/VJ19.461.
 7. Беляков В.И., Громова Д.С., Попова Н.Р., Мякишева Ю.В. Современные методы изучения поведения грызунов в модельных биомедицинских исследованиях (обзор проблемы) // *Современные вопросы биомедицины*. 2022. Т. 6. № 4. С. 13–22. DOI: 10.51871/2588-0500-2022-06-04-1.
 8. Луговик И.А., Макарова М.Н. Токсикологические исследования. Референтные интервалы массовых коэффициентов внутренних органов на выборке, состоящей из 1000 аутбредных крыс // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2021. № 1. С. 3–11. DOI: 10.29296/2618723X-2021-01-01.
 9. Ельков А.Н., Гольдфарб Ю.С., Поцхверия М.М., Бадалян А.В. Оптимизация статистической обработки клинико-лабораторных данных при острых отравлениях // *Токсикологический вестник*. 2021. № 2. С. 14–22. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-14-22.
 10. Якимович И.Ю., Гусакова С.В., Котловский М.Ю., Подрезов И.К., Иванов В.В., Васильев В.Н., Портнова Н.А., Прокопьева А.В., Чуринов А.А., Дыгай А.М. Поведенческие реакции белых крыс в тесте «открытое поле» при воздействии регулярной физической нагрузки разного характера // *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019. Т. 9. № 3. С. 48–51.
 11. Курсанова А.Ю., Кубрак Н.В. Показатели осадка мочи здоровых крыс линии Вистар // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022. № 1. С. 3–7. DOI: 10.29296/2618723X-2022-01-01.
 12. Юшков Б.Г., Корнева Е.А., Черешнев В.А. Понятие нормы в физиологии и патологии. Физиологические константы лабораторных животных: монография. Екатеринбург, 2021. 864 с.
 13. Волошан О.А., Горшков Д.А., Петрова О.В., Иванов П.А., Никулина Д.М. Определение показателей крови лабораторных крыс с формированием регионального протокола для экспериментальных исследований // *Астраханский медицинский журнал*. 2023. Т. 18. № 2. С. 47–54. DOI: 10.29039/1992-6499-2023-2-47-54.
 14. Стекольников А.А., Решетняк В.В., Бурдейный В.В., Исканиев Е.А. Биохимические показатели крови беспородных крыс // *Международный вестник ветеринарии*. 2020. № 3. С. 163–168. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.3.163.
 15. Войтенко Н.Г., Макарова М.Н., Зуева А.А. Вариабельность биохимических показателей крови и установление референсных интервалов в доклинических исследованиях. Сообщение 1: Крысы // *Лабораторные животные для научных исследований*. 2020. № 1. С. 47–53. DOI: 10.29296/2618723X-2020-02-01.

REFERENCES

1. Chkhenkeli V.A., Chkhenkeli G.D., Nikonova A.A., Gorshkov A.G. Determining the fatty acids, polar and non-polar volatile organic compounds of the veterinary preparation "trametin plus". *Izvestiya vuzov. Prikladnaya khimiya i biotekhnologiya = Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*, 2023, no. 13 (3), pp. 382–391. (In Russian). DOI: 10.21285/2227-2925-2023-13-3-382-391.
2. Arisova G.B. Toxicological characteristics of a veterinary antiparasitic preparation with a prolonged action in the form of a solution for internal admission. *Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami = Theory and practice of parasitic disease control*, 2021, is. 22, pp. 67–73. (In Russian). DOI: 10.31016/978-5-6046256-13.
3. Stepanov L.F., Arisov M.V., Frisova G.B. Toxicity Assessment of a multicomponent antiparasitic drug in animals. *Words veterinary journal*, 2020, no. 10 (2), pp. 207–215. DOI: 10.36380/scil.2020.wvj27.

4. Indyukhova E.N., Arisov M.V., Arisova G.B., Stepanova I.A. Toxicological evaluation of the complex insectoacaricidal preparation "Neoterika Protecto 12". *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*, 2018, no. 12 (3), pp. 60–66. (In Russian). DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-3-60-66.
5. Rakhmatullin E.K., Sklyarov O.D. Preclinical study of the veterinary drugs toxicity. *Vestnik rossiyskoy sel'skokhozyaistvennoy nauki = Vestnik of the Russian agricultural science*, 2019, no. 5, pp. 61–64. (In Russian). DOI: 10.30850/vrsn/2019/5/61-64.
6. Bazhenova E.Y., Fursenko D.V., Khotskin N.V., Sorokin I.E., Kulikov A.V. Effect of lethal yellow (AY) mutation and photoperiod alterations on mouse behavior. *Vavilov journal of genetics breeding*, 2019, vol. 23, no. 1, pp. 55–61. DOI: 10.18699/VJ19.461.
7. Belyakov V.I., Gromova D.S., Popova N.R., Myakisheva Yu.V. Modern methods for studying rodent behaviour in model biomedical studies (problem review). *Sovremennye voprosy biomeditsiny = Modern Issues of Biomedicine*, 2022, vol. 6, no. 4, pp. 13–22. (In Russian). DOI: 10.51871/2588-0500-2022-06-04-1.
8. Lugovik I.A., Makarova M.N. Toxicological studies. Reference intervals of mass coefficients of internal organs in a sample of 1000 rats. *Laboratornye zhyvotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*, 2021, no. 1, pp. 3–11. (In Russian). DOI: 10.29296/2618723X-2021-01-01.
9. El'kov A.N., Goldfarb Yu.S., Potskhveria M.M., Badalyan A.V. Optimization of statistical processing of clinical and laboratory data in acute poisoning. *Toksikologicheskii vestnik = Toxicological Review*, 2021, no. 2, pp. 14–22. (In Russian). DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-14-22.
10. Yakimovich I.Yu., Gusakova S.V., Kotlovsky M.Yu., Podrezov I.K., Ivanov V.V., Vasiliev V.N., Portnova N.A., Prokopyeva A.V., Churin A.A., Dygai A.M. Behavioral reactions of white rats in the test "open field" under influence of regular physical load of different character. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny = Crimean journal of experimental and clinical medicine*, 2019, vol. 9, no. 3, pp. 48–51. (In Russian).
11. Kirsanova A.Yu., Kubrak N.V. Quantitative estimation of urine sediment in healthy Wistar rats. *Laboratornye zhyvotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*, 2022, no. 1, pp. 3–7. (In Russian). DOI: 10.29296/2618723X-2022-01-01.
12. Yushkov B.G., Korneva E.A., Chereshev V.A. *The concept of norm in physiology and pathology. Physiological constants of laboratory animals*. Ekaterinburg, 2021, 864 p. (In Russian).
13. Voloshan O.A., Gorshkov D.A., Petrova O.V., Ivanov P.A., Nikulina D.M. Determination of laboratory rats blood parameters with the formation of a regional protocol for experimental studies. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*, 2023, vol. 18, no. 2, pp. 47–54. (In Russian). DOI: 10.29039/1992-6499-2023-2-47-54.
14. Stekolnikov A.A., Reshetnyak V.V., Burdeyniy V.V., Iskaliev E.A. Biochemical parameters of blood of mongrel rats. *Mezhdunarodniy vestnik veterinarii = International Journal of Veterinary Medicine*, 2020, no. 3, pp. 163–168. (In Russian). DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.3.163.
15. Voytenko N.G., Makarova M.N., Zueva A.A. Variability of blood biochemical parameters and establishing of reference ranges in nonclinical studies. Part 1: rats. *Laboratornye zhyvotnye dlya nauchnykh issledovaniy = Laboratory Animals for Science*, 2020, no. 1, pp. 47–53. (In Russian). DOI: 10.29296/2618723X-2020-02-01.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

✉ **Чхенкели В.А.**, доктор биологических наук, доцент, генеральный директор ООО «Биотехвет»; **адрес для переписки:** Россия, 664007, Иркутск, ул. Декабрьских событий, 105А, кв. 12; e-mail: chkhenkeli@rambler.ru

Чхенкели Г.Д., кандидат технических наук, старший научный сотрудник

Вокина В.А., кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

AUTHOR INFORMATION

✉ **Vera A. Chkhenkeli**, Doctor of Science in Biology, Associate Professor, General Director Biotechvet LLC; **address:** 105A/12, Dekabr'skikh Sobytiy St., Irkutsk, 664007, Russia; e-mail: chkhenkeli@rambler.ru

Guram D. Chkhenkeli, Candidate of Science in Engineering, Senior Researcher

Vera A. Vokina, Candidate of Science in Biology, Senior Researcher

Дата поступления статьи / Received by the editors 24.06.2024
Дата принятия к публикации / Accepted for publication 05.08.2024
Дата публикации / Published 25.12.2024