

Для цитирования: Оробец, В.А. Доклиническая оценка безопасности нового лекарственного препарата для собак и кошек Supramil® эмульсия / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, Е.С. Кастарнова, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2024. — № 3. — С. 13–26. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-13-26  
 For citation: Orobets V.A., Sevostyanova O.I., Kastarnova E.S., Mukaseev S.V., Zeynalov O.A., Preclinical safety evaluation of a new drug for dogs and cats Supramil® emulsion, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2024, No. 3, pp. 13–26. DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-13-26

УДК 619:616.995.1:615  
 DOI: 10.32416/2500-4379-2024-3-13-26  
 RAR

## Доклиническая оценка безопасности нового лекарственного препарата для собак и кошек Supramil® эмульсия

**В.А. Оробец**<sup>1</sup>, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой терапии и фармакологии ([orobets@yandex.ru](mailto:orobets@yandex.ru));  
**О.И. Севостьянова**<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, доцент кафедры терапии и фармакологии ([sevostyanova19@mail.ru](mailto:sevostyanova19@mail.ru));  
**Е.С. Кастарнова**<sup>1</sup>, кандидат биологических наук, научный сотрудник кафедры терапии и фармакологии;  
**С.В. Мукасеев**<sup>2</sup>, кандидат ветеринарных наук, ведущий ветеринарный врач ([vet@astrafarm.com](mailto:vet@astrafarm.com));  
**О.А. Зейналов**<sup>2</sup>, кандидат биологических наук, главный специалист по науке.

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный аграрный университет (355017, РФ, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический 12).

<sup>2</sup> ООО «НВП «Астрафарм» (117246, г. Москва, Научный проезд, д. 20, стр. 3, этаж 3, пом. I, ком. 35).

В данной статье изложены результаты токсикологической оценки нового лекарственного препарата для ветеринарного применения Supramil® эмульсия на основе R-празиквантела и мильбемицина оксима. Препарат предназначен для лечения кишечных нематодозов и цестодозов, микстинвазий у кошек и собак, а также для профилактики диروفилариоза. Однократное внутривенное введение препарата в дозах токсического уровня для крыс и мышей не вызывало ни клинической картины токсикоза, ни гибели лабораторных животных, на основании чего LD<sub>50</sub> для препарата Supramil® эмульсия определить не удалось. В результате оценки субхронической пероральной токсичности установлено, что испытанные дозы препарата при ежедневном применении белым беспородным крысам в течение 14 суток являются недействующими. Оценка способности препарата при его введении в организм вызывать состояние гиперчувствительности не выявила у него аллергизирующего действия. Таким образом, результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что лекарственный препарат Supramil® эмульсия не обладает токсическими и аллергизирующими свойствами и хорошо переносится лабораторными животными.

**Ключевые слова:** Supramil® эмульсия, LD<sub>50</sub> острая токсичность, подострая токсичность, аллергизирующие свойства, крысы, кролики, кровь, гематология, биохимия.

## Preclinical safety evaluation of a new drug for dogs and cats Supramil® emulsion

**V.A. Orobets**<sup>1</sup>, Grand PhD of Veterinary Sciences, professor, Head of Therapy and Pharmacology Department ([orobets@yandex.ru](mailto:orobets@yandex.ru));  
**O.I. Sevostyanova**<sup>1</sup>, Ph.D. in Biology Science, Associate Professor of Therapy and Pharmacology Department ([sevostyanova19@mail.ru](mailto:sevostyanova19@mail.ru));  
**E.S. Kastarnova**<sup>1</sup>, PhD in Biology Science, Research Associate of Therapy and Pharmacology Department  
**S.V. Mukaseev**<sup>2</sup>, PhD in Veterinary Science, Leading veterinarian ([vet@astrafarm.com](mailto:vet@astrafarm.com));  
**O.A. Zeynalov**<sup>2</sup>, PhD in Biology Science, chief science specialist.

<sup>1</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Agrarian University» (12, Zootechnical side-street, Stavropol, RF, 355017).

<sup>2</sup> LLC «RDE «Astrapharm» (20, p. 3, floor 3, room I, office 35, Nauchny proezd, Moscow, RF, 117246).

This article presents the results of a toxicological evaluation of a new drug for veterinary use, Supramil® emulsion based on R-praziquantel and milbemycin oxime. The drug is intended for the treatment of intestinal nematodes and cestodes, mixed infestations in cats and dogs, as well as for the prevention of dirofilariasis. A single intragastric administration of the drug in doses of a toxic level for rats and mice did not cause toxicosis or death in laboratory animals, on the basis of which the average lethal dose (LD<sub>50</sub>) for the drug Supramil® emulsion could not be determined. As a result of the assessment of subchronic oral toxicity, it was established that the tested doses of the drug when administered daily to white outbred rats for 14 days are ineffective. An assessment of the ability of the drug, when introduced into the body, to cause a state of hypersensitivity did not reveal an allergenic effect. Thus, the results of this study allow us to conclude that the Supramil® emulsion does not have toxic or allergenic properties and is well tolerated by laboratory animals.

**Keywords:** Supramil® emulsion, LD<sub>50</sub> acute toxicity, subacute toxicity, allergenic properties, rats, rabbits, blood, hematology, biochemistry.

*Препарат разработан и выведен на рынок при финансовой поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.*

**Сокращения:** АЛАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспартатаминотрансфераза, ДВ — действующее/ие вещество/а, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НРДТК — реакция дегрануляции тучных клеток, ЦНС — центральная нервная система, ЩФ — щелочная фосфатаза, LD<sub>50</sub> — lethal dose (полудетальная доза).

## Введение

Основным мероприятием по борьбе с инвазионными заболеваниями собак и кошек является дегельминтизация. Для антигельминтных обработок мелких домашних животных применяют большой арсенал средств, достаточно широко представленных на российском ветеринарном рынке. Однако многие из них не полностью отвечают современным требованиям в отношении используемых ДВ, их эффективности и безопасности, а также, что немаловажно в сложившихся условиях, доступности для владельцев. Это диктует необходимость разработки новых отечественных антигельминтных препаратов, обладающих актуальным составом ДВ, улучшенными фармако-токсикологическими и потребительскими характеристиками.

В условиях, когда одни зарубежные компании — производители ветеринарных препаратов покидают российский рынок, а другие по объективным причинам повышают стоимость своих продуктов, особенно актуально замещение наиболее востребованных ветеринарными врачами и владельцами импортных антигельминтных препаратов для животных-компаньонов.

В этой связи с целью расширения ассортимента эффективных и безопасных отечественных средств лечения и профилактики гельминтозов собак и кошек специалистами ООО «БиоФерон» (Москва) разработан лекарственный препарат Supramil® эмульсия, содержащий в качестве ДВ комбинацию R-празиквантела и мильбемицина оксима, предназначенный для лечения основных кишечных гельминтозов, смешанных инвазий и профилактики дирофиляриоза.

Субстанция празиквантела содержит примерно в равных пропорциях высокоактивный левовращающий (R-празиквантел) и малоактивный правовращающий (S-празиквантел) оптические изомеры. Антигельминтное действие обусловлено R-празиквантелом, тогда как S-изомер функционально мало активен [11, 14].

Исследования на лабораторных моделях [12, 16, 17, 19], человеке [13, 18], собаках и кошках [4] обосновали снижение терапевтической дозы R-празиквантела без потери эффективности до 50 % от общепринятой дозы празиквантела, которая составляет 5 мг/кг [1, 15].

Острая токсичность R-празиквантела при пероральном введении мышам составляет 7925 мг/кг [6], т.е. активный энантиомер значительно менее токсичен, чем рацемический празиквантел (2454 мг/кг), являющийся смесью изомеров, что позволило существенно улучшить токсикологический профиль рассматриваемого лекарственного препарата. Следует отметить, что до настоящего времени медицина человека не располагает коммерческими препаратами на основе R-празиквантела.

Мильбемицина оксим — полусинтетическое производное природного макроциклического

лактона, получаемого в результате ферментативной деятельности *Streptomyces hygroscopicus* var. *aureolacrimosus*, активен в отношении личинок и имаго нематод, паразитирующих в ЖКТ домашних плотоядных, а также инвазионных личинок *Dirofilaria* spp.

Мильбемицина оксим и празиквантел, являясь ДВ антигельминтных препаратов для мелких домашних животных Мильбемакс (Elanco Europe Ltd, Великобритания), Милпразон (KRKA, Словения), активно применяются ветеринарными врачами и владельцами животных, обладают широким спектром действия и высокой эффективностью при нематодозах и цестодозах собак и кошек. Недостатком зарубежных аналогов, в которых празиквантел используется в виде рацемата, может считаться их высокая стоимость.

Supramil® эмульсия — третий российский ветеринарный препарат, содержащий R-празиквантел, после суспензии Празител Особый [3, 5] и Supramil® таблеток [4, 10], обладающий рядом уникальных особенностей. По сравнению с таблетированными препаратами на основе рацемического празиквантела и мильбемицина оксима Supramil® эмульсия обладает следующими преимуществами:

- удобство применения для животных, которым сложно дать таблетку (например, кошкам),
- хорошая вкусовая привлекательность препарата для кошек и собак,
- высокая точность дозирования: таблетки делятся на ограниченное число частей, эмульсия дозируется с точностью до килограмма и ниже,
- отсутствие расслоения, что дополнительно повышает точность дозирования за счёт равномерного распределения ДВ.

В отличие от других жидких форм антигельминтиков Supramil® эмульсия укомплектована не обычным инъекционным шприцем без иглы, а атравматическим шприцем-дозатором, используемым в фармпрепаратах для детей.

До настоящего времени в ветеринарной практике мелких домашних животных R-празиквантел и мильбемицина оксим в жидкой форме не применялись, как в нашей стране, так и за рубежом. Поэтому вопросы, связанные с оценкой безопасности и эффективности данного продукта у разных категорий целевых животных, получили своё раскрытие в процессе разработки лекарственного препарата Supramil® эмульсия и будут детально рассмотрены в этой и последующих публикациях.

## Цель исследования

Поскольку обязательным этапом разработки нового препарата, внедряемого в клиническую ветеринарную практику, является оценка его токсикологических свойств, целью настоящей работы является определение параметров острой и субхронической пероральной токсичности, а также алергизирую-

щего действия лекарственного препарата Supramil® эмульсия с использованием стандартных экспериментальных моделей.

## Материалы и методы

Исследование токсикологических свойств лекарственного препарата Supramil® эмульсия на лабораторных животных проводили в условиях вивария ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» в соответствии с приказом [7], руководствами [8, 9] и ГОСТ [2].

В экспериментах использовали модификацию препарата Supramil® эмульсия для щенков и собак массой от 25 до 50 кг, в 1 мл которой содержится 12,5 мг R-празиквантела, 2,5 мг мильбемицина оксима и вспомогательные вещества.

**Изучение острой пероральной токсичности.** Эксперименты проводили на белых беспородных мышцах (n=60, масса 25...30 г) и белых беспородных крысах (n=60, масса 180...200 г) обоего пола после 14-дневного карантина и клинического осмотра, цель которых состояла в том, чтобы исключить возможность использования в опыте больных животных. Перед началом эксперимента, как мыши, так и крысы были разделены на 6 групп: одну контрольную и 5 опытных. Условия содержания опытных и контрольных групп в ходе исследования были идентичными.

Перед началом опыта всех животных содержали на 6-ти часовой голодной диете. Исследуемый препарат животным опытных групп вводили в желудок без разведения, с помощью металлического атравматического зонда в дозах 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 и 0,5 мл/гол мышам и 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 и 5,0 мг/гол крысам. Животным контрольных групп аналогичным способом вводили физиологический раствор в дозах 0,5 и 5,0 мл/гол, соответственно.

За животными вели наблюдение после введения исследуемого лекарственного препарата в течение первых 4-х ч, затем с интервалом 1 ч в течение первых 12 ч. Период мониторинга за опытными и контрольными группами составлял 14 суток. Животных осматривали ежедневно утром и вечером с целью оценки внешнего вида и поведения, состояния шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, приёма корма, подвижности, проявления симптомов интоксикации, её тяжести, обратимости, срока возможной гибели.

Для расчёта средней смертельной дозы и других параметров острой токсичности лекарственного препарата Supramil® эмульсия использовали метод пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона.

**Изучение субхронической пероральной токсичности.** Для изучения субхронической токсичности исследуемого препарата из беспородных белых крыс обоего пола массой 190...220 г были сформированы 3 группы, по 10 голов в каждой: две опытные и одна контрольная. Перед началом опыта всех

животных содержали на 6-ти часовой голодной диете.

Крысам опытных групп в течение 14 суток ежедневно, индивидуально перорально задавали с помощью металлического атравматического зонда препарат в дозах  $1/5 LD_{50}$  и  $1/10 LD_{50}$ , исходя из ранее определённой средней смертельной дозы. Животные контрольной группы в течение 14 суток получали водопроводную воду в дозе 1,0 мл/100 г массы тела.

В течение всего периода исследования проводили наблюдение за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью.

На 1-е сутки после последнего введения препарата половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии и проводили морфологическое и биохимическое исследование крови, патологоанатомическое вскрытие с макроскопическим описанием органов и тканей, определением массовых коэффициентов органов крыс (печень, сердце, селезёнка, лёгкие, почки).

Через 10 суток после последнего введения препарата подвергали эвтаназии вторую половину животных и проводили исследования, описанные выше, для выявления обратимости процессов после многократного внутрижелудочного введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия.

Статистическую обработку данных проводили методом вариационной статистики по Стьюденту-Фишеру с использованием t-критерия.

**Изучение аллергизирующих свойств.** Из 36 кроликов разного пола массой 2,8...3,2 кг по принципу аналогов для каждой пробы были сформированы опытная и контрольная группы по 6 животных в каждой. Предварительно животным опытной группы в течение 20 дней проводили сенсibilизацию путём ежедневного перорального введения препарата в минимальной терапевтической дозе 2,5 мг/кг по R-празиквантелу и 0,5 мг/кг по мильбемицину оксиму. Контрольным животным препарат не вводился.

Тестирование аллергизирующих свойств лекарственного препарата Supramil® эмульсия проводилось через 10 суток после завершения сенсibilизации с помощью «конъюнктивальной пробы», «эпикутанной пробы» и «назальной пробы», а также в тесте НРДТК.

**Конъюнктивальная проба.** 1 каплю исследуемого препарата вводили глазной пипеткой под верхнее веко левого глаза животным опытной и контрольной групп, во второй глаз (контрольный) вводили 1 каплю стерильного физиологического раствора. Реакцию учитывали через 15 мин (быстрая реакция) и через 24 ч (гиперчувствительность замедленного типа) и оценивали по следующей шкале (в баллах):

- 1 — лёгкое покраснение слёзного протока;
- 2 — покраснение слёзного протока и склеры в направлении роговицы;
- 3 — покраснение всей конъюнктивы и склеры.

**Эпикутанная проба.** Препарат в дозе 0,2 мл/кг наносили на выстриженный участок кожи спины (3×3 см). Реакцию учитывали сразу после нанесения, а также через 15, 30 мин, 24 и 48 ч.

**Назальная проба.** Препарат закапывали в носовые ходы сенсibilизированным и контрольным животным. Оценивали состояние слизистой оболочки: набухание, покраснение, усиление слизиотделения. При постановке назальной пробы в одну половину носа закапывали пипеткой 2 капли раствора антигельминтного препарата. Если через 10...20 мин после введения появляются заложенность носа, чихание, водянистые выделения, проба считается положительной.

При этом учитывали, что если число сенсibilизированных животных в группе по одному из использованных тестов составляет менее 50%, то наблюдаемые эффекты служат проявлением индивидуальной чувствительности.

**Реакция непрямой дегрануляции тучных клеток.** Для постановки реакции получали сыворотку от сенсibilизированных и контрольных кроликов. Тучные клетки выделяли из перитонеальной жидкости интактных крыс-самцов массой 300 г после внутрибрюшинного введения им 8...10 мл стерильного физиологического раствора с гепарином, подогретого до 37 °С. Затем на предметные стекла, предварительно окрашенные 0,3%-м спиртовым раствором нейтрального красного, наносили 0,03 мл взвеси тучных клеток, 0,03 мл сыворотки получавшего препарат животного и 0,03 мл тестируемого препарата в разведении 1:100.

В контрольной пробе использовали сыворотку крови от кроликов контрольной группы, тучные клетки и препарат в разведении 1:100. Препараты накрывали покровным стеклом, края которого смазывали вазелином и инкубировали 15 мин в термостате при 37°С, после чего микроскопировали при увеличении (×20) и подсчитывали 100 клеток, среди которых определяли долю дегранулированных (в процентах). Реакцию оценивали как отрицательную, если процент дегранулированных тучных клеток в пробе не превышал 10.

## Результаты и обсуждение

**Острая пероральная токсичность.** Интегральная оценка результатов острой токсикометрии лекарственного препарата для ветеринарного применения Supramil® эмульсия осуществлялась при внутрижелудочном способе введения белым крысам массой 189,2±13,8 г и белым мышам массой 27,75±2,86 г. Поведенческие реакции, потребление корма и воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля. За период наблюдения у белых мышей и крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта

не зарегистрировано. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли массу тела.

Установлено, что однократное внутрижелудочное введение препарата в дозах токсического уровня для лабораторных животных — 0,5 мл и 5,0 мл на животное, не вызывало ни клинической картины токсикоза, ни гибели мышей и крыс, на основании чего среднюю смертельную дозу (LD<sub>50</sub>) для изучаемого лекарственного средства определить не удалось.

Таким образом, данные токсикометрии, а также наблюдения за подопытными лабораторными животными в постинтоксикационном периоде позволили установить, что по степени фактической безопасности изучаемый препарат должен быть отнесен к IV классу опасности (вещества малоопасные), для которых диапазон доз LD<sub>50</sub> при внутрижелудочном введении в опытах на крысах составил более 5000 мг/кг (ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества»).

**Субхроническая пероральная токсичность.** Многократное применение лекарственного препарата для ветеринарного применения Supramil® эмульсия во всех испытанных дозах не вызывало значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в пределах нормы и не отличались от контроля. За период наблюдения у крыс, находящихся в эксперименте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не было. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли массу тела. Статистически значимых различий по данному показателю в ходе проведения исследования не было зарегистрировано. Не выявлено зависимости от уровня дозирования препарата (табл. 1).

При оценке влияния исследуемого препарата на функциональное состояние ЦНС отмечено, что крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью контрольных животных. Подопытные крысы адекватно реагировали на внешние раздражители.

Результаты анализа периферической крови крыс после курса применения препарата через 1 день и через 10 дней после последнего введения показали, что количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испытуемом диапазоне существенно не изменялись и варьировались в пределах контрольных величин (табл. 2, 3). Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине подопытных крыс, соответствовали референтным значениям для данного вида животных.

По данным биохимического анализа крови, представленных ниже, у животных опытных групп не отмечено статистически значимых изменений при сопоставлении с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 4). Не выявлено патологических сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию

**1. Динамика прироста массы тела белых крыс после многократного перорального применения лекарственного препарата Supramil® эмульсия**  
**Dynamics of body weight gain in rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion**

Группа животных, доза, мл/гол	Масса животного, г			
	Исходная	7 дней	14 дней	24 дня
Контроль	239,4±15,5	245,6±14,3	250,1±12,0	264,6±12,6
Опыт				
1,0	238,7±14,2	244,1±12,7	249,0±12,4	265,1±13,1
0,5	239,1±13,9	245,3±12,1	251,2±12,3	264,2±13,7

**2. Влияние лекарственного препарата Supramil® эмульсия на гематологические показатели белых крыс через 1 день после последнего перорального введения препарата**

**The effect of the Supramil® emulsion on the hematological parameters of rats 1 day after the last oral administration**

Показатели	Группы животных, доза, мл/гол		
	Контроль	1,0	0,5
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	6,38±0,27	6,55±0,21	6,42±1,12
Средний объем эритроцита (MCV), мкм <sup>3</sup>	46,1±1,52	44,9±1,12	45,3±1,46
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	18,2±0,41	18,5±0,46	18,8±0,35
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	36,2±1,25	36,5±0,55	37,9±0,35
Гемоглобин, г/л	120,4±3,25	118,6±6,15	122,3±4,35
Гематокрит, %	30,8±0,45	31,8±1,55	31,5±1,41
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	755,1±33,8	782,4±23,1	768,5±28,4
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,04±0,23	6,98±0,23	7,13±0,32
Лейкограмма, %:			
Нейтрофилы:			
юные	0	0	0
палочкоядерные	0,33±0,07	0,32±0,06	0,33±0,08
сегментоядерные	14,3±1,25	15,1±1,33	14,9±1,55
Базофилы	0	0	0
Эозинофилы	2,41±0,25	2,45±0,27	2,42±0,35
Моноциты	2,44±0,35	2,43±0,25	2,45±0,45
Лимфоциты	80,5±1,66	79,7±1,45	79,9±1,65

**3. Влияние лекарственного препарата Supramil® эмульсия на гематологические показатели белых крыс через 10 дней после последнего перорального введения препарата**

**The effect of the Supramil® emulsion on the hematological parameters of rats 10 days after the last oral administration**

Показатели	Группы животных, доза, мл/кг		
	Контроль	1,0	0,5
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	6,52±0,25	6,62±0,35	6,54±0,33
Средний объем эритроцита (MCV), мкм <sup>3</sup>	52,4±2,06	51,1±1,17	52,2±1,35
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг	17,4±0,42	17,8±0,31	17,5±0,51
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл	36,2±0,35	36,4±0,37	36,1±0,33
Гемоглобин, г/л	122,5±3,44	118,2±2,15	121,3±4,15
Гематокрит, %	39,5±1,25	39,1±0,55	39,9±0,82
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	732,5±15,2	749,3±16,5	746,3±18,5
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,21±0,25	7,28±0,15	7,25±0,45
Лейкограмма, %			
Нейтрофилы:			
юные	0	0	0
палочкоядерные	0,52±0,15	0,55±0,25	0,54±0,18
сегментоядерные	14,8±0,64	14,9±0,65	14,7±1,25
Базофилы	0	0	0
Эозинофилы	2,82±0,55	3,05±0,35	2,95±0,55
Моноциты	2,76±0,35	2,85±0,45	2,95±0,54
Лимфоциты	79,1±1,25	78,7±1,24	78,9±2,14

**4. Биохимические показатели крови белых крыс после многократного перорального введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия**  
**Biochemical parameters of the blood of rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion**

Показатели	Группы животных, доза, мл/гол		
	Контроль	1,0	0,5
<b>Через сутки после последнего введения</b>			
Общий белок, г/л	64,2±1,86	63,2±1,55	62,1±1,44
Белковые фракции, г/л	38,6±1,23	37,6±1,21	37,5±1,35
альбумины			
глобулины	8,32±0,35	8,55±0,25	8,38±0,28
- α	5,33±0,25	6,25±0,35	6,41±0,55
- β	8,25±0,51	8,33±0,62	8,29±0,71
- γ			
АсАТ, Е/л	218,3±25,8	265,2±24,6	254,2±24,7
АлАТ, Е/л	65,4±4,95	72,2±3,74	66,5±4,75
ЩФ, Е/л	220,0±4,15	218,8±5,25	225,3±6,25
Гамма ГТ, Е/л	1,18±0,25	1,16±0,33	1,15±0,28
Мочевина, мМ/л	4,75±0,35	4,52±0,44	4,22±0,34
Креатинин, мкМ/л	54,3±1,45	53,4±1,35	54,1±1,25
Холестерин, мМ/л	2,55±0,15	2,58±0,11	2,56±0,12
Общие липиды, г/л	1,95±0,06	1,97±0,14	1,96±0,11
Глюкоза, мМ/л	7,45±0,85	7,25±0,66	7,65±0,35
Фосфор неорг., мМ/л	1,95±0,12	1,93±0,15	1,92±0,14
Кальций, мМ/л	2,78±0,15	2,77±0,12	2,81±0,24
<b>Через 10 суток после последнего введения</b>			
Общий белок, г/л	64,6±2,12	62,1±2,14	63,4±2,15
Белковые фракции, г/л	38,7±1,25	39,4±2,24	38,5±1,32
альбумины			
глобулины	7,45±0,25	7,65±0,85	7,56±1,25
- α	7,12±0,52	7,16±0,65	7,65±0,25
- β	8,32±0,45	8,15±0,25	8,45±0,75
- γ			
АсАТ, Е/л	228,3±26,5	269,6±29,4	254,8±31,2
АлАТ, Е/л	72,1±5,65	78,4±7,32	76,2±6,54
ЩФ, Е/л	225,0±14,25	114,7±11,4	119,4±9,55
Гамма ГТ, Е/л	1,34±0,25	1,35±0,16	1,41±0,33
Мочевина, мМ/л	4,77±0,45	4,86±0,24	4,41±0,28
Креатинин, мкМ/л	55,2±2,32	56,4±2,11	57,6±2,14
Холестерин, мМ/л	2,64±0,15	2,55±0,28	2,55±0,37
Общие липиды, г/л	2,93±0,05	2,37±0,25	2,36±0,44
Глюкоза, мМ/л	7,41±0,44	7,31±0,24	7,32±0,53
Фосфор неорг., мМ/л	2,15±0,11	2,13±0,15	2,12±0,12
Кальций, мМ/л	2,66±0,18	2,64±0,35	2,62±0,17

печени — концентрации общего белка и альбумина. Уровень ферментемии обеих аминотрансфераз претерпел незначительные колебания в диапазоне, принимаемом за условную норму для данного вида животных, что подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза. Таким образом, препарат в испытываемом диапазоне доз не оказывает отрицательного воздействия на функциональное состояние печени и процессы метаболизма.

По результатам макроскопического исследования органов подопытных крыс, проведенного после патологоанатомического вскрытия животных на 15-й и 25-й дни от начала эксперимента, сколько-нибудь значимых изменений в их состоянии выявлено не было (рис. 1...3).

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий в относительной массе внутренних органов у крыс после многократного перорального применения лекарственного препарата Supramil® эмульсия в изученных дозах по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (табл. 5).

Таким образом, применение лекарственного препарата Supramil® эмульсия белым крысам внутрижелудочно один раз в день на протяжении 14 дней в указанных выше дозах не оказывает влияния на поведенческие реакции животных и их общий вид. Не установлено негативного воздействия препарата на показатели крови и основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологи-

**5. Влияние лекарственного препарата Supramil® эмульсия на массу внутренних органов крыс**  
**Effect of the Supramil® emulsion on the weight of internal organs of rats**

Показатели	Группы животных, доза, мл/гол		
	Контроль	1,0	0,5
<b>Через 1 сутки после последнего введения</b>			
Печень	7,28±0,47	8,63±1,02	8,28±1,56
Почки	1,47±0,12	1,50±0,13	1,46±0,15
Легкие	1,37±0,17	1,28±0,13	1,42±0,12
Селезёнка	0,38±0,07	0,43±0,09	0,39±0,08
Сердце	0,59±0,11	0,59±0,07	0,54±0,07
<b>Через 10 суток после последнего введения</b>			
Печень	7,31±0,45	7,59±1,17	7,05±0,62
Почки	1,42±0,12	1,43±0,08	1,46±0,08
Легкие	1,38±0,16	1,38±0,09	1,37±0,09
Селезёнка	0,37±0,09	0,41±0,09	0,39±0,12
Сердце	0,61±0,16	0,59±0,08	0,61±0,12



**Рис. 1. Макроскопическая картина органов брюшной полости крыс после многократного перорального введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия в дозе 1,0 мл/гол**  
**Macroscopic picture of the abdominal organs of rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion in a dose of 1.0 ml per animal**

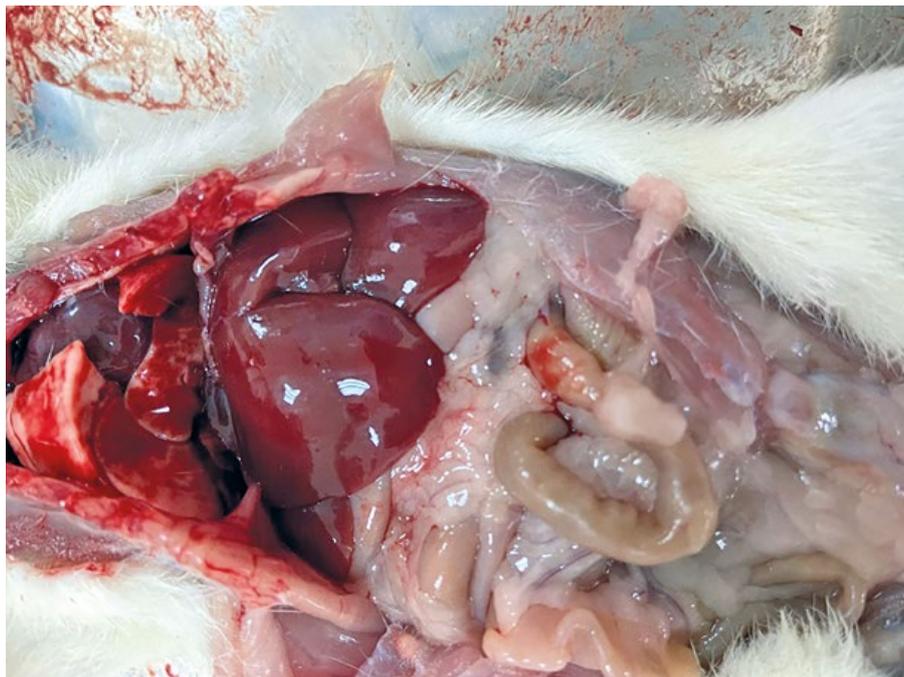
ческие изменения, что подтверждает его хорошую переносимость.

**Аллергизирующие свойства.** Тестирование аллергизирующих свойств препарата показало следующие результаты.

**Конъюнктивальная проба.** Реакция сенсibilизированных кроликов на протяжении всего эксперимента не отличалась от реакции у контрольных животных. Глазная щель не сужалась, также не было отмечено каких-либо изменений сосудистого

рисунка конъюнктивы глаз или её общей гиперемии. При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз опытных животных установлено, что исследуемый препарат не вызывает раздражения конъюнктивы как сразу после инстиляции, так и на протяжении всего опыта (рис. 4...6).

**Эпикутанная проба.** Было установлено, что нанесение на кожу исследуемого препарата сенсibilизированным и контрольным кроликам не вызывает кожной реакции. В соответствии с резуль-



**Рис. 2. Макроскопическая картина органов брюшной полости крыс после многократного перорального введения лекарственного препарата Supramil® эмульсия в дозе 0,5 мл/гол**  
**Macroscopic picture of the abdominal organs of rats after repeated oral administration of the Supramil® emulsion in a dose of 0.5 ml per animal**



**Рис. 3. Макроскопическая картина органов брюшной полости крыс контрольной группы**  
**Macroscopic picture of the abdominal organs of rats in the control group**

татами наблюдений тест оценили как отрицательный (рис. 5).

**Назальная проба.** Было установлено, что закапывание в носовые ходы исследуемого препарата сенсibilизированным и контрольным кроликам не вызывает гиперемии слизистой оболочки, чихания и усиления секреции слизи. В соответствии с результатами наблюдений тест оценили как отрицательный (рис. 6).

**Непрямая реакция дегрануляции тучных клеток.** Результаты теста НРДТК представлены в таблице 6. В связи с тем, что среднее значение доли дегранулированных тучных клеток у крыс опытной группы соответствовало данным, полученным в контрольной группе, и составляло менее 10 %, НРДТК является отрицательной. Таким образом, исследуемый препарат не вызывает дегрануляции тучных клеток, выходящей за пределы нормы.

**Опытная группа через 15 мин**



a



b

**Контрольная группа через 15 мин**



a



b

**Опытная группа через 24 ч**

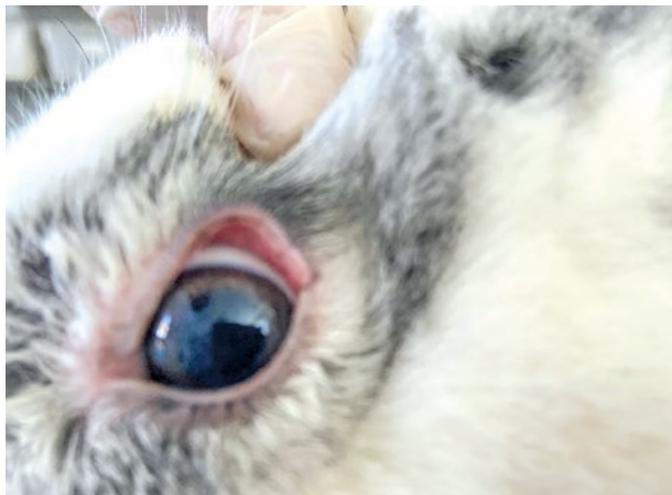


a



b

Контрольная группа через 24 ч



a



b

Опытная группа через 48 ч



a



b

Контрольная группа через 48 ч



a



b

Рис. 4. Конъюнктивная проба через 15 мин, 24 ч и 48 ч после инстилляцией лекарственного препарата Supramil® эмульсия кроликам: а – Supramil® эмульсия, б – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio  
Conjunctival test 15 minutes, 24 hours and 48 hours after instillation of the Supramil® emulsion in rabbits: a - Supramil® emulsion, b - Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio

Через 15 мин



a



b

Через 30 мин



a



b

Через 24 ч



a



b

Через 48 ч

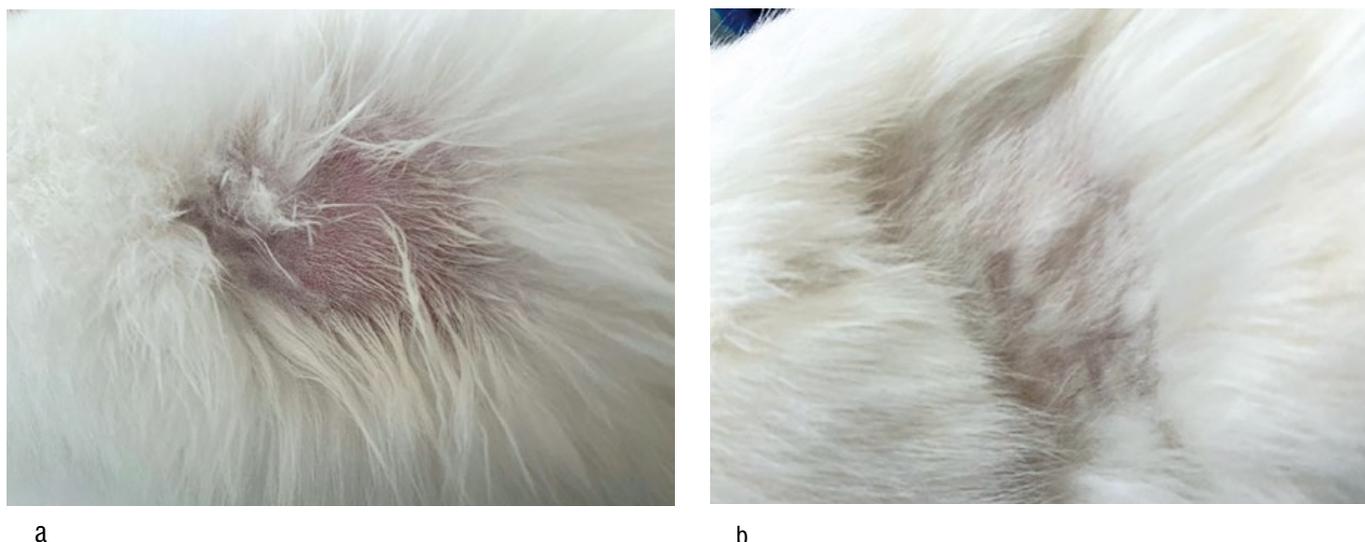


Рис. 5. Эпикутанная проба через 15 мин, 30 мин, 24 ч и 48 ч после инстилляции лекарственного препарата Supramil® эмульсия кроликам: а – Supramil® эмульсия, б – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio  
Epicutaneous test 15 minutes, 30 minutes, 24 hours and 48 hours after instillation of the Supramil® emulsion in rabbits: a – Supramil® emulsion, b – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio

6. Результаты непрямого реакции дегрануляции тучных клеток крыс  
Results of the indirect degranulation reaction of rat mast cells

Длительность сенсibilизации, сутки	Доля дегранулированных тучных клеток, %	
	Опытная группа	Контрольная группа
10	6,29±1,12	6,29±1,35
15	7,31±1,22	7,19±1,15
20	7,25±1,16	7,14±1,32

**Заключение**

Специалистами ООО «БиоФерон» (Москва) разработан лекарственный препарат Supramil® эмульсия, активными веществами которого являются R-празиквантел и мильбемицина оксим. Оригинальная разработка предназначена для лечения кишечных нематодозов и цестодозов, микстинвазий у кошек и собак, а также для профилактики дирофиляриоза.

Однократное внутрижелудочное введение препарата в дозах токсического уровня для крыс и мышей, не вызывало ни клинической картины токсикоза, ни гибели лабораторных животных, на основании LD<sub>50</sub> для лекарственного препарата Supramil® эмульсия определить не удалось.

При изучении субхронической пероральной токсичности на крысах установлено, что многократное применение лекарственного препарата Supramil® эмульсия во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии животных, массовых коэффициентах и морфологическом состоянии внутренних органов. Исследование морфологического состава и биохимических показателей крови, функционального состояния печени, почек, белкового, жирового и углеводного метаболизма также не выявило достоверных откло-

нений от нормы, у получавших препарат животных не было обнаружено патоморфологических изменений. Совокупность полученных экспериментальных данных подтверждает хорошую переносимость нового лекарственного препарата Supramil® эмульсия лабораторными животными.

Оценка способности препарата при его введении в организм вызывать состояние гиперчувствительности не выявила у него аллергизирующих свойств в конъюнктивальной, эпикутанной и назальной пробах, а также в непрямо́й реакции дегрануляции тучных клеток.

Результаты настоящего исследования позволяют сделать вывод, что лекарственный препарат для ветеринарного применения Supramil® эмульсия не обладает токсическими и аллергизирующими свойствами, и хорошо переносится лабораторными животными.

**Конфликт интересов**

Производителем препарата Supramil® эмульсия и спонсором данного исследования является НВП «Астрафарм» (Москва). Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Через 15 мин



a



b

Через 24 ч



a

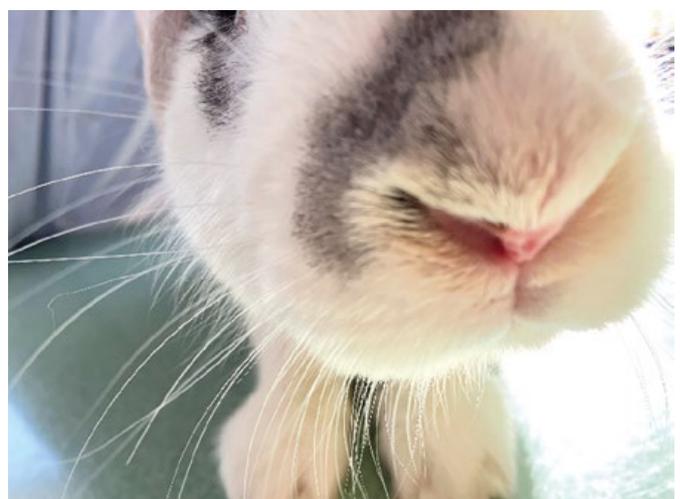


b

Через 48 ч



a



b

Рис. 6. Назальная проба через 15 мин, 24 ч и 48 ч после инстилляции лекарственного препарата Supramil® эмульсия кроликам: а – Supramil® эмульсия, б – Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio  
6. Nasal test 15 minutes, 24 hours and 48 hours after instillation of the Supramil® emulsion in rabbits: a - Supramil® emulsion, b - Natrii chloridi isotonica 0,9% solutio

## Библиография

1. Архипов, И.А. Антигельминтики: фармакология и применение / И.А. Архипов. — М., 2009. — 406 с.
2. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности — введ. 01.01.77. — М., 1976.
3. Оробец, В.А. Оценка терапевтической эффективности суспензии Празител® Особый при кишечных гельминтозах щенков и котят / В. А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2019. — № 7 — С. 25-32.
4. Оробец, В.А. Эффективность нового антигельминтного препарата Supramil® таблетки при кишечных гельминтозах собак и кошек / В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2022. — № 1 — С. 30-41. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-2-30-41.
5. Оробец, В.А. Эффективность нового антигельминтного препарата Празител® Особый при лечении кишечных гельминтозов собак старше 6 лет/ В.А. Оробец, О.И. Севостьянова, И.В. Заиченко, С.В. Мукасеев // Российский ветеринарный журнал. — 2018. — № 2. — С. 45-48.
6. Острая пероральная токсичность субстанции R-празиквантела (организация-разработчик ООО «НВП «Астрафарм», Россия) на лабораторных животных. Отчет о НИР. М.: — ООО «МНИЦ «ОЗОС», 2015. — 12 с.
7. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ №101 от 06.03.2018 г. "Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения". Зарегистрирован в Минюсте России 05.06.2018 № 51296.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д. и др. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
9. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
10. Шинкаренко, А.Н. Оценка эффективности нового антигельминтного препарата Supramil® таблетки для профилактики дирофиляриоза собак / А.Н. Шинкаренко, К.С. Каменов, С.В. Мукасеев, О.А. Зейналов // Российский ветеринарный журнал. — 2022. — № 3-4 — С. 31-35. DOI: 10.32416/2500-4379-2022-3-4-31-35.
11. Andrews, P. Praziquantel / P. Andrews, H. Thomas, R. Pohlke, J. Seubert // Med. Res. Rev. — 1983, No. 3, pp. 147-200.
12. Liu, Y.H. Comparative efficacy of praziquantel and its optic isomers in experimental therapy of schistosomiasis japonica in rabbits / Y.H. Liu, M.X. Qian, X.G. Wang // Chin. Med. J. (Engl). — 1986. — No. 99, — pp. 935-940.
13. Liu, Y.H. Levo-praziquantel versus praziquantel in experimental and clinical treatment of schistosomiasis japonica. / Y.H. Liu, M.X. Qian, X.G. Wang // Chin. Med. J. (Engl). 1993. — No. 106. — pp. 593-596.
14. Olliaro, P. The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer) / P. Olliaro, P. Delgado-Romero, J. Keiser // J. Antimicrob. Chemother. — 2014. — No. 69 (4). — pp. 863-870.
15. Plumb, D. Veterinary drug handbook / D.C. Plumb. — Ames, Iowa: Blackwell Publishing, 2008. — 1136 p.
16. Shuhua, X. Tegumental changes in adult Schistosoma mansoni harboured in mice treated with praziquantel enantiomers / X. Shuhua, S. Binggui, J. Chollet, M. Tanner // Acta Trop. — Sep 2000. — Vol. 18. — No. 76(2), pp. 107-117.
17. Staudt, U. Light and scanning electron microscopy studies on the effects of the enantiomers of praziquantel and its main metabolite on Schistosoma mansoni in vitro / U. Staudt, G. Schmahl, G. Blaschke, H. Mehlhorn // Parasitol. Res. — 1992. — No. 78. — pp. 392-397.
18. Wu, M. H. Comparison of the therapeutic efficacy and side effects of a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica / M.H. Wu, C.C. Wei, Z.Y. Xu., H.C. Yuan, W.N. Lian, Q.J. Yang, M. Chen, Q.W. Jiang, C.Z. Wang, S.J. Zhang // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1991. — No. 45. — pp. 345-349.
19. Xiao, S. Scanning electron microscope observation on tegumental alteration of Schistosoma japonicum induced by levo- and dextro-praziquantel / S. Xiao, B. Shen // Institute of Parasitic Diseases, Chinese Academy of Preventive Medicine, Shanghai. — 1995. — No. 13(1). — pp. 46-50.