

УДК 619:615.015.35

<https://doi.org/10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.161-166>

ПАРАМЕТРЫ ОСТРОЙ ПЕРОРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОГО ПРЕПАРАТА В ФОРМЕ СПРЕЯ

Девятьярова С. Б.¹,

соискатель ученой степени кандидата ветеринарных наук,
Sofitel80@mail.ru

Арисов М. В.¹,

доктор ветеринарных наук, профессор РАН,
заведующий лабораторией эктопаразитозов

Аннотация

Целью исследований явилось изучение параметров острой пероральной токсичности комплексного ветеринарного препарата на основе фипронила, пирипроксифена и моксидектина в форме спрея для наружного применения. Исследования проводили в виварии на 50 аутбредных беспородных белых мышах-самцах массой 17–20 г и на 30 аутбредных беспородных белых самцах крыс, массой 185–205 г. Для мышей препарат разводили в ПЭГ-400 в соотношении 1:3, вводили при помощи внутрижелудочного зонда, были испытаны дозы 1025 мг/кг, 3075 мг/кг, 5125 мг/кг и 7175 мг/кг, крысам препарат вводили без разведения, были испытаны дозы 1640 мг/кг, 3690 мг/кг, 5740 мг/кг и 7380 мг/кг. В течение 14 суток проводили наблюдение за физиологическим состоянием животных, симптомами интоксикации и возможной гибелью. В результате исследований были определены параметры токсического действия препарата, которые рассчитывали при помощи метода Миллера и Тейнтера. LD₅₀ препарата для мышей составила 4100,0±560,3 мг/кг, для крыс — 4458±690,5 мг/кг, на основании чего установлено, что согласно ГОСТу 12.1.007-76 препарат относится к умеренно опасным веществам (3 класс опасности).

Ключевые слова: фипронил, пирипроксифен, моксидектин, острая токсичность

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук» (117218, Россия, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28)

ACUTE ORAL TOXICITY PARAMETERS OF THE COMBINED ANTIPARASITIC DRUG IN THE FORM OF SPRAY

Devyatyarova S. B.¹,

Candidate of the Academic Degree of Candidate of Veterinary Sciences,
Sofitel80@mail.ru

Arisov M. V.¹,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences,
Head of the Laboratory of Ectoparasitosis

Abstract

The purpose of the research was to study acute oral toxicity parameters of the combined veterinary Fipronil-, Pyriproxyfen- and Moxidectin-based drug in the form of spray. The studies were performed in the vivarium on 50 outbred white male mice weighing 17–20 g and on 30 outbred white male rats weighing 185–205 g. The drug for the mice was diluted in PEG-400 in the ratio 1:3 and administered by an intragastric tube; we tested doses of 1025 mg/kg, 3075 mg/kg, 5125 mg/kg and 7175 mg/kg. The drug was administered to the rats without dilution; we tested doses of 1640 mg/kg, 3690 mg/kg, 5740 mg/kg and 7380 mg/kg. The animals' physiological state, intoxication symptoms and possible death were monitored within 14 days. As a result of the studies, toxic effects of the drug were determined and calculated using the Miller-Tainter method. The LD₅₀ of the drug was 4100.0±560.3 mg/kg for mice, and 4458±690.5 mg/kg for rats, on the basis of which it was found that the drug was classified as moderately hazardous substance (hazard category 3 substance) according to GOST 12.1.007-76.

Keywords: Fipronil, Pyriproxyfen, Moxidectin, acute toxicity

Введение. В связи с широким распространением паразитозов животных актуальной задачей является разработка эффективных и безопасных ветеринарных лекарственных препаратов, главным образом — комбинированных, содержащих несколько действующих веществ. Доклинические исследования лекарственных препаратов включают в себя изучение токсических свойств, в частности, определение параметров острой пероральной токсичности для установления класса опасности препарата.

¹ All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant — a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV" (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia)

Исследуемый препарат является комбинированным противопаразитарным средством на основе фипронила, пирипроксифена и моксидектина в форме спрея для наружного применения. Согласно результатам некоторых исследований, при изучении параметров острой пероральной токсичности комбинированных противопаразитарных препаратов для наружного применения установлено, что они относятся к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества), а многокомпонентный противопаразитарный препарат в форме таблеток для приема внутрь — к 4 классу опасности (малоопасные вещества) согласно ГОСТ 12.1.007 [1, 4, 5].

Фипронил относится к пестицидам класса фенилпиразолов, это контактный и кишечный инсектицид широкого спектра действия, уничтожает взрослых особей различных видов насекомых и клещей. Пирипроксифен — пестицид, инсектицид кишечного и контактного действия из группы аналогов ювенильного гормона, регулирующего рост и развитие насекомых [2]. Моксидектин — полусинтетическое соединение группы милбемицинов (макроциклические лактоны) активно в отношении возбудителей арахноэнтомозов, личинок и имаго нематод [3].

Цель работы — определить параметры острой пероральной токсичности ветеринарного комбинированного противопаразитарного препарата в форме спрея на основе фипронила, моксидектина и пирипроксифена на мышах и крысах.

Материалы и методы. Исследования по изучению параметров острой пероральной токсичности комбинированного противопаразитарного препарата проводили на базе вивария ВНИИП — филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, г. Москва в соответствии с Методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета («Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ»). Для определения острой пероральной токсичности были подобраны экспериментальные животные: 50 аутбредных беспородных белых мышей самцов массой 17–20 г, 30 аутбредных беспородных белых самцов крыс, массой 185–205 г.

Для проведения эксперимента на мышах было сформировано 4 опытные и 1 контрольная группы, по 10 животных в каждой. Для удобства введения препарат разводили в ПЭГ-400 в соотношении 1:3. Полученный раствор с помощью внутрижелудочного зонда вводили мышам однократно в следующих дозах: первой группе — 0,1 мл; второй — 0,3 мл; третьей — 0,5 мл; четвертой — 0,7 мл, что соответствовало 0,025 мл/гол (1025,0 мг/кг); 0,075 мл/гол (3075,0 мг/кг); 0,125 мл/гол (5125,0 мг/кг); 0,175 мл/гол (7175,0 мг/кг) по препарату. Животным

контрольной группы вводили ПЭГ-400 в максимальном объеме в разведении дозы (0,7 мл).

Для проведения опыта на крысах было сформировано 4 опытные и 1 контрольная группы, по 6 животных в каждой. Препарат вводили без разведения с помощью внутрижелудочного зонда однократно в следующих дозах: первой группе — 0,4 мл (1640,0 мг/кг); второй — 0,9 мл (3690,0 мг/кг); третьей — 1,4 мл (5740,0 мг/кг) и четвертой — 1,8 мл (7380,0 мг/кг). Животные пятой контрольной группы препарат не получали.

После введения препарата за животными в течение 14 суток проводили наблюдение, отмечая общее состояние и поведение, проявление симптомов интоксикации и возможную гибель.

Результаты исследований. Основной падеж наблюдался в первые сутки: начало гибели мышей отмечали при дозах 5125,0–7175,0 мг/кг, начало гибели крыс отмечали при дозах 3690,0–7380,0 мг/кг массы тела. Однократное введение препарата в летальных дозах вызывало общее угнетение, судорожные явления, животные зарывались в подстилку и вскоре отмечали гибель. По результатам вскрытия павших животных установлены патологоанатомические изменения, свойственные острому отравлению: кровенаполнены брыжеечные сосуды, увеличена печень и селезенка, слизистые желудка и кишечника имеют геморрагические воспаления. У выживших животных наблюдались симптомы интоксикации в течение трех дней после дачи препарата в виде отказа от корма и воды. В минимальных дозах препарата (для мышей — 1025 мг/кг, для крыс — 1640 мг/кг) симптомов интоксикации и гибели животных не наблюдалось.

Результаты внутрижелудочного введения испытуемого лекарственного препарата белым мышам и белым крысам обобщены в таблице.

В результате расчета параметров острой пероральной токсичности методом Миллера и Тейнтера, нахождения из графика величин LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} и вычисления стандартной ошибки был определен класс опасности препарата. Величина LD_{50} препарата при внутрижелудочном введении мышам составила $4100,0 \pm 560,3$ мг/кг, для крыс составила $4458 \pm 690,5$ мг/кг, и согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат относится к 3 классу опасности — умеренно опасные вещества.

Заключение. В результате проведенных исследований токсических свойств препарата на основе фипронила, моксидектина и пирипроксифена в виде спрея были определены параметры острой перораль-

Таблица

Результаты перорального введения испытуемого препарата мышам и крысам

Доза		Наблюдавшийся эффект	% животных, у которых наблюдалась реакция
мг/кг	мл/гол		
Мыши			
1025	0,025	0/10	0
3075	0,075	3/7	30
5125	0,125	7/3	70
7175	0,175	10/0	100
Крысы			
1640	0,4	0/6	0
3690	0,9	2/4	33,3
5740	1,4	5/1	83,3
7380	1,8	6/0	100

ной токсичности: LD_{50} для мышей $4100,0 \pm 560,3$ мг/кг, LD_{50} для крыс $4458 \pm 690,5$ мг/кг, и установлено, что препарат относится к умеренно опасным веществам (3 класс опасности) согласно ГОСТ 12.1.007-76.

Список источников

1. Арисов М. В., Индюхова Е. Н., Кошкарев Е. А., Арисова Г. Б. Параметры токсичности комплексного инсектоакарицидного препарата «Неотерика Протекто 4» // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2018. № 2. С. 57-63.
2. Арисов М. В., Степанов А. А., Арисова Г. Б. Оценка местно-раздражающего действия комплексного инсектоакарицидного препарата «РольфКлуб 3D шапмунь» на кожу крыс и слизистые оболочки глаз морских свинок // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 1. С. 47-51.
3. Арисова Г. Б., Арисов М. В., Степанова И. А., Христенко В. В. Фармако-токсикологическая оценка противопаразитарного препарата для собак и кошек «Гельминтал Мини сироп» // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 3. С. 90-98.
4. Индюхова Е. Н., Арисов М. В., Арисова Г. Б., Степанова И. А. Токсикологическая оценка комплексного инсектоакарицидного препарата «Неотерика Протекто 12» // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 3. С. 60-66.
5. Stepanova I. A., Arisov M. V., Arisova G. B. Toxicity assessment of a multicomponent antiparasitic drug in animals // World's Veterinary Journal. 2020; 10(2): 207-215.

References

1. Arisov M. V., Indyuhova E. N., Koshkarev E. A., Arisova G. B. Toxicity parameters of combined insectoacaricide Neoterica Protecto 4. *Veterinary Medicine, Animal Science and Biotechnology*. 2018; 2: 57-63. (In Russ.)
2. Arisov M. V., Stepanov A. A., Arisova G. B. Evaluation of local irritant action of complex insectoacaricide RolfClub 3D Shampoo on rats' skin and guinea pigs' mucous membranes of the eyes. *Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13(1): 47-51. (In Russ.)
3. Arisova G. B., Arisov M. V., Stepanova I. A., Khristenko V. V. Pharmacotoxicological assessment of the antiparasitic drug Gelmintal Mini Syrup for dogs and cats. *Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14(3): 90-98. (In Russ.)
4. Indyuhova E. N., Arisov M. V., Arisova G. B., Stepanova I. A. Toxicological evaluation of the combined insectoacaricide Neoterica Protecto 12. *Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12(3): 60-66. (In Russ.)
5. Stepanova I. A., Arisov M. V., Arisova G. B. Toxicity assessment of a multicomponent antiparasitic drug in animals. *World's Veterinary Journal*. 2020; 10(2): 207-215.