

Щемелева Н.Ю., кандидат ветеринарных наук, доцент
Василькова В.П., кандидат ветеринарных наук
Погуляева Т.Д., соискатель

РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышесесского», г. Минск, Республика Беларусь

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО РЕПЕЛЛЕНТНОГО СРЕДСТВА

Резюме

В статье представлена информация по фармако-токсикологической характеристике нового репеллентного средства: острой и хронической токсичности, местном раздражающем действии на кожные покровы и слизистые оболочки, сенсибилизирующей (аллергенной) способности.

Ключевые слова: животноводство, кровососущие насекомые, репелленты, фармако-токсикологическая характеристика, среднесмертельная доза.

Summary

The article presents information on the pharmacotoxicological characteristics of a new repellent: acute and chronic toxicity, local irritant effect on the skin and mucous membranes, sensitizing (allergenic) ability.

Keywords: animal husbandry, blood-sucking insects, repellents, pharmacotoxicological characteristics, median lethal dose.

Поступила в редакцию 27.05.2025 г.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с Национальной стратегией устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь на период до 2030 года [1] в животноводстве страны планируется масштабный переход на энергосберегающие и экологически безопасные технологии производства с внедрением современных методов селекции, ДНК-технологий, принципиально новых ветеринарных препаратов, интеллектуальных систем кормления и диагностики заболеваний и на этой основе – обеспечение дальнейшего увеличения объемов производства и экспорта за счет существенного роста продуктивности животных. В связи с этим перед ветеринарной наукой стоят задачи по разработке средств и способов сохранения продуктивности животных и получения экологически чистой продукции. Отрабатываются необходимые критерии как для создания ветеринарных средств, препаратов, которые соответствовали бы мировым тенденциям, так и для разработки эффективных и доступных в ценовом и технологическом плане ветеринарных мероприятий, которые удовлетво-

ряли бы потребности сельскохозяйственных предприятий.

Кровососущие насекомые с давних пор являются серьезной проблемой для животноводства. Насекомые и клещи причиняют ощутимый вред домашним и сельскохозяйственным животным, который выражается в падении их продуктивности и значительном увеличении вероятности возникновения паразитарных и инфекционных заболеваний. В результате атаки насекомых и клещей животноводческому хозяйству наносится как прямой, так и опосредованный экономический урон, который в большинстве случаев может достигать значительных величин.

К кровососущим насекомым, нападающим на животных, относятся представители отряда двукрылых (гнус): мухи-жигалки, комары, слепни, оводы, мошки, мокрецы. В период активного лёта (май-август) эти насекомые причиняют животным дискомфорт, вызывая мучительный зуд и воспалительные процессы кожного покрова. Животные лишаются возможности спокойно использовать травостой на пастбищах, из-за чего снижаются надои.

Повышается чувствительность молочного скота к инфекционным и инвазионным заболеваниям [2].

Исследователями ГНПО «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по биоресурсам» проведено изучение видового разнообразия и распространения кровососущих членистоногих (иксодовых клещей, кровососущих комаров и мошек) в населенных пунктах различной категории на территории Гомельской области, указывающее на значимое разнообразие и прирост численности кровососущих насекомых за период 2023 г. Отмечено, что за последние 20 лет температура воздуха в Беларуси возросла на величину от 0,5 до 1,2 °С. Это привело к увеличению биотопов, благоприятных для выплода гнуса, клещей и значительно увеличило их численность [3].

Сегодня в качестве основы для акарицидных препаратов обычно применяют синтетические, химически модифицированные аналоги пиретринов – пиретроиды. Такие соединения, особенно второго и третьего поколения, имеют высокую противоклещевую и инсектицидную активность. Их главный недостаток – высокая токсичность по отношению к нецелевым организмам: они убивают не только клещей, но и множество полезных насекомых – пчел, муравьев, божьих коровок, высокотоксичны для рыб, а в высоких дозах могут нанести вред здоровью животных и человека, обладают биокумуляцией [4, 5].

Практический интерес для ветеринарного применения представляет этил-бутилацетиламинопропионат (инсектореппеллент 3535, IR3535) – химическое вещество, структурно похожее на природную аминокислоту β-аланин. Данное вещество исследовано на безопасность и эффективность, одобрено для применения в качестве репеллентного средства детям от трех месяцев, а также беременным женщинам, не является токсичным для пчел и рыб [6]. Указанная субстанция входит в состав репеллентного шампуня для животных-компаньонов и лошадей («Doctor VIC», Россия). В Республике Беларусь отечественных ветеринарных репеллентных препаратов на основе данной субстанции нет.

В отделе паразитологии РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского» в рамках выпол-

нения задания 3.56 «Разработать и внедрить систему защиты крупного рогатого скота от эктопаразитов: гнуса, клещей, зоофильных мух» подпрограммы «Агропромкомплекс – инновационное развитие» ГНТП «Инновационные агропромышленные и продовольственные технологии», 2021–2026 годы, сконструирован образец ветеринарного репеллентного средства, содержащего в качестве действующего вещества этил-бутилацетиламинопропионат.

Известно, что разработки в области создания новых ветеринарных препаратов и средств отличаются не только современными технологиями, но и новыми методологическими подходами к их тестированию. Сейчас невозможно внедрить в практику препарат с любым видом специфической активности без детального изучения особенностей его влияния на животных и их продуктивность. В связи с этим роль доклинических исследований трудно переоценить. Они направлены прежде всего на обеспечение безопасности дальнейшего применения новых средств в ветеринарной практике.

Таким образом, целью нашего исследования было проведение токсикологической оценки лабораторного образца репеллентного средства в доклинических испытаниях на лабораторных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть исследований выполнялась в отделе паразитологии РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского».

Определение основных токсикологических параметров (острая и хроническая токсичность, раздражающее, сенсибилизирующее действие) проводили согласно Методическим указаниям по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии [7]. Для установления острой и хронической токсичности были использованы беспородные белые мыши массой 21–22 г. Перед началом исследований животных выдерживали на карантине в течение 3 дней, после чего формировали 9 групп по 6 мышей в каждой: 8 опытных групп, которым применяли испытуемое средство, и 1 контрольную, без применения средства. Животные были подобраны и распределены по группам по принципу

условных аналогов, содержались и принимали корм в идентичных условиях.

В первой серии опытов исследовалась *острая токсичность* лабораторного образца ветеринарного репеллентного средства при внутрижелудочном способе введения специальным металлическим зондом.

Испытуемый образец репеллентного средства вводили мышам однократно в следующих дозах: 1000 мг/кг массы тела – 1-й опытной группе, 2000 – 2-й опытной, 3000 – 3-й опытной, 4000 – 4-й опытной, 5000 – 5-й опытной, 6000 – 6-й опытной, 7000 – 7-й опытной, 8000 – 8-й опытной в виде суспензии на 1%-ном крахмальном клейстере. Животным контрольной группы вводили 1%-ный крахмальный клейстер в объеме 0,5 мл. Клиническое наблюдение за животными вели в течение 14 дней. Критериями оценки токсичности служили летальный исход и характер клинической картины (общее состояние, поедаемость корма, двигательная активность, состояние шерстного покрова). Среднесмертельную дозу (LD_{50}) рассчитывали по методу Кербера:

$$LD_{50} = LD_{100} - \Sigma(Z \times D)/n,$$

где LD_{100} – доза препарата, которая вызвала эффект у всех лабораторных животных в группе; D – интервал между двумя смежными дозами; Z – среднее арифметическое из двух значений числа лабораторных животных, у которых проявился летальный эффект при воздействии в каждой из двух смежных доз; n – число животных в группе.

Для определения *хронической токсичности* готовили аналогичную суспензию образца репеллентного средства на 1%-ном крахмальном клейстере и вводили внутрижелудочно с помощью зонда.

Было сформировано 4 группы по 6 мышей обоего пола. Мышам 1-й группы суспензию задавали в дозе 733,3 мг/кг, равной $1/10 LD_{50}$, 2-й группы – в дозе 366 мг/кг, равной $1/20 LD_{50}$, 3-й группы – в дозе 147 мг/кг, равной $1/50 LD_{50}$, животным 4-й группы вводили 1%-ный крахмальный клейстер в дозе 0,5 мл/гол. Суспензию испытуемого образца мышам задавали натошак ежедневно в течение трех дней. Кормление и поение животных про-

водили через 3,5–4,0 ч после введения препарата.

Клиническое наблюдение за состоянием животных вели в течение 14 дней после последнего введения испытуемого образца, учитывали общее состояние, состояние шерстного покрова, степень поедаемости корма, наличие жажды и другие клинические признаки.

Изучение *местного раздражающего действия* на кожные покровы лабораторного образца репеллентного средства проводили на трех морских свинках массой 320–350 г. На выстриженные участки кожных покровов размером $1,5 \times 2,0$ см (правая сторона) равномерно наносили испытуемый образец в дозе $0,1 \text{ мл/см}^2$ (на 70%-ном этиловом спирте). Контролем служила левая сторона тела, куда наносили в этой же дозе этиловый спирт. Экспозиция составляла 4 ч, после чего остатки вещества аккуратно смывали. Реакцию кожи регистрировали по окончании экспозиции, через 1 и 16 ч после однократной аппликации. Клиническое наблюдение за лабораторными животными вели в течение 14 дней с последующей оценкой токсического и раздражающего воздействия испытуемого образца.

При определении раздражающего действия лабораторного образца репеллентного средства на слизистые оболочки использовали метод конъюнктивальной пробы на 3 кроликах массой 2,0–2,5 кг. Контрольным животным (3 кролика) препарат не применяли.

Изучение *сенсibilизирующей (аллергенной) способности* лабораторного образца репеллентного средства проводили в опыте на шести клинически здоровых белых морских свинках аналогичной массы и возраста. Было сформировано 2 группы животных (опытная и контрольная) по 3 головы в каждой. Сенсibilизацию проводили многократными аппликациями испытуемого образца на один и тот же участок кожи морских свинок опытной группы. На выстриженный участок размером 2×3 см ежедневно в течение 14 суток наносили образец репеллентного средства в объеме 0,2 мл с концентрацией действующего вещества не менее 30 % на 4 ч, затем смывали. Животным контрольной группы наносили 70%-ный спиртовой раствор по

аналогичной методике. Затем после 14-дневного перерыва на выстриженные участки кожи с противоположной стороны наносили аналогично разрешающую дозу испытуемого образца репеллентного средства. Реакцию учитывали в течение 72 ч.

Оценка сенсibilизирующих свойств испытуемого образца проводилась по следующим критериям: реакция отсутствует, легкая форма, шок средней тяжести, тяжелая форма шока и шок со смертельным исходом.

Все вышеперечисленные опыты проводили в соответствии с требованиями к биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления

и содержания животных. По истечении срока наблюдения животные выводились из эксперимента с соблюдением принципов биоэтики в соответствии со стандартами GLP [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Установлено, что первые признаки интоксикации у мышей опытных групп в остром опыте появлялись через 45–60 мин. Основной падеж наблюдался в первые сутки после введения образца нового препарата (таблица). Токсическое действие проявлялось в отсутствии активных движений, отказе от корма, тяжелом и частом дыхании, взъерошенности и влажности шерстного покрова.

Таблица – Определение среднесмертельной дозы лабораторного образца репеллента при пероральном (внутрижелудочном) введении белым мышам

Доза, мг/кг	1000	2000	3000	4000	5000	6000	7000	8000
Выжило	6	6	6	6	6	5	4	4
Пало	0	0	0	0	0	1	2	2
Z	0	0	0	0	0,5	1,5	2	
D	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	
(Z×D)	0	0	0	0	500	1500	2000	

Полученные данные не позволили определить дозу, при которой отмечается гибель всех мышей опытной группы. Увеличение дозы свыше 8000 мг/кг массы тела нецелесообразно, так как исходя из полученных результатов опыта LD₅₀ составила 7333,3 мг/кг, и по таблице распределения лекарственных средств (ГОСТ 12.1.007-76) испытуемый лабораторный образец репеллентного средства относится к веществам малоопасным, т.е. к IV классу опасности (LD₅₀≥5000 мг/кг).

Полученные нами данные согласуются с европейскими исследованиями, по которым LD₅₀ для лабораторных животных (самцы белых крыс) при оральном введении этил-бутилацетиламинопропионата составляет 12600 мг/кг [6].

В хроническом опыте установлено, что испытуемый образец репеллентного средства не вызывает каких-либо отклонений от физиологической нормы в клиническом состоянии мышей, получавших его в количестве 1/10, 1/20 и 1/50 дозы LD₅₀ в

течение трех дней. Животные были клинически здоровы, адекватно реагировали на внешние раздражители, активно поедали корм, основных признаков отравления не наблюдалось. Координация движений, тактильная, болевая, звуковая и световая чувствительность, состояние волосяного и кожного покрова, окраска слизистых оболочек и консистенция каловых масс у животных опытных и контрольной групп были одинаковыми.

В опыте по определению местного раздражающего действия образца репеллентного средства на кожные покровы морских свинок установлено, что испытуемый образец не обладает местным раздражающим действием: на протяжении всего периода наблюдений не отмечено каких-либо покраснений, припухлостей, болезненности со стороны кожного покрова лабораторных животных.

Данные, полученные при изучении сенсibilизирующей (аллергенной) способности лабораторного образца репел-

лентного средства на морских свинках, свидетельствуют о том, что он не обладает сенсibiliзирующим действием, не вызывает патологической реакции со стороны макроорганизма при длительном применении.

Определение раздражающего действия лабораторного образца репеллентного средства на слизистые оболочки кроликов показало, что нанесение испытуемого образца на слизистую глаза не вызывает патологических изменений, наблюдалось лишь незначительное слезотечение и покраснение, которое проходило в течение часа. При дальнейшем наблюдении через 24 и 48 ч каких-либо патологических изме-

нений со стороны конъюнктивы и склеры глаза лабораторных животных не отмечалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По параметрам токсичности согласно классификации ГОСТ 12.1.007 лабораторный образец ветеринарного репеллентного средства относится к IV классу опасности (вещества малоопасные) с LD₅₀ более 5000 мг/кг. Образец репеллентного средства не оказывает местного раздражающего действия на кожные покровы, раздражающего действия на слизистые оболочки лабораторных животных и не обладает сенсibiliзирующими свойствами.

СПИСОК ЦИТИРОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

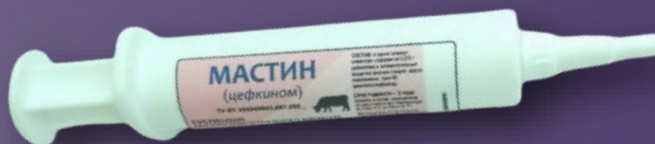
1. Национальная стратегия устойчивого социально-экономического развития Республики Беларусь на период до 2030 года. – URL: <https://elib.bsu.by/bitstream/123456789/222024/1/4-11.pdf> (дата обращения: 27.09.2024).
2. Скуловец, М. В. Гнус и его паразитизм в зоне белорусского Полесья / М. В. Скуловец : материалы IV науч.-практ. конф. Междунар. ассоциации паразитологов, г. Витебск, 4-5 ноября 2010 г. / ред. А. И. Ятусевич [и др.]. – Витебск : УО ВГАВМ, 2010. – С. 164–169.
3. Кровососущие членистоногие (Acari: Ixodidae; Diptera: Culicidae, Simuliidae) в населенных пунктах различной категории на территории Гомельской области Беларуси / Е. И. Бычкова, М. М. Якович, Д. С. Суло, Д. В. Довнар // Экология и животный мир. – 2024. – № 1. – С. 21–27.
4. Максименко, Л. В. К вопросу о механизме нейротоксического действия пиретроидов / Л. В. Максименко // Вестник РУДН. Серия «Медицина». – 2004. – № 2 (26). – С. 89–95.
5. Герунов, Т. В. Иммунотоксичность пестицидов: роль в патологии животных и человека / Т. В. Герунов, Ю. В. Редькин, Л. К. Герунова // Успехи современной биологии. – 2011. – Т. 131, № 5. – С. 474–482.
6. Merckgroup. – URL: <https://www.merckgroup.com/en/expertise/cosmetics/care-solutions/insect-repellent/about-IR3535.html> (дата обращения: 14.02.2025).
7. Методические указания по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / НАН Беларуси, Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышесесского ; М. П. Кучинский [и др.]. – Минск, 2007. – 156 с.
8. Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040). – Утв. и введ. 28.03.2008. – Минск : Министерство здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 35 с.

МАСТИН антибактериальный препарат

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СУБКЛИНИЧЕСКОГО И КЛИНИЧЕСКОГО
МАСТИТА КОРОВ В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ



ИНТРАЦИСТЕРНАЛЬНО



WWW.BIEVM.BY