

Научная статья

УДК 619:615.015.38

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-286-291>

Острая токсичность комбинированного шампуня на основе фипронила и пирипроксифена

Ирина Петровна Белых¹

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» (ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), Москва, Россия

¹ irishka-84_84@mail.ru

Аннотация

Цель исследований – изучение острой пероральной и кожной токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения (фипронил, пирипроксифен) на мышах и крысах.

Материалы и методы. Исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета в период с февраля по апрель 2021 г. в виварии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. В качестве тест-системы при изучении токсикологической характеристики исследуемого препарата использовали белых беспородных мышей-самцов и крыс-самцов. Лекарственный препарат для ветеринарного применения «Инсектал шампунь» представляет собой раствор для наружного применения, который содержит в качестве действующих веществ фипронил и пирипроксифен. При изучении острой пероральной токсичности, острой кожной токсичности исследуемого препарата на лабораторных животных использовали общепринятые методики.

Результаты и обсуждение. Среднесмертельная доза (LD_{50}) при введении в желудок белым мышам самцам составила 12500 (11532–13468) мг/кг по методу Миллера и Тейнтера. Согласно общепринятой гигиенической классификации, препарат отнесли к 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76. Для белых крыс самцов LD_{50} составила более 20800 мг/кг (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). При нанесении на неповрежденную кожу крыс LD_{50} составила более 10400 мг/кг, что соответствует 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76.

Ключевые слова: фипронил, пирипроксифен, инсектал шампунь, острая пероральная токсичность, острая кожная токсичность, мыши, крысы

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Белых И. П. Острая токсичность комбинированного шампуня на основе фипронила и пирипроксифена // Российский паразитологический журнал. 2024. Т. 18. № 3. С. 286–291.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-286-291>

© Белых И. П., 2024



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Original article

Acute toxicity of a combined fipronil and pyriproxyfen shampoo

Irina P. Belykh¹

¹All-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” (VNIIP – FSC VIEV), Moscow, Russia

¹irishka-84_84@mail.ru

Abstract

The purpose of the research is to study the acute oral and dermal toxicity of a veterinary drug (fipronil, pyriproxyfen) in mice and rats.

Materials and methods. The studies were performed according to the Methodical Guidelines of the State Pharmacological Committee in the vivarium of the VNIIP – FSC VIEV from February to April 2021. White outbred male mice and male rats were used as a test system to study toxicological characteristics of the study drug. The veterinary drug Insektal Shampoo is a topical solution that contains fipronil and pyriproxyfen as active ingredients. In studying the acute oral toxicity and acute dermal toxicity of the study drug on laboratory animals, established procedures were used.

Results and discussion. The median lethal dose (LD₅₀) was 12 500 (11,532÷13,468) mg/kg when administered to the white male mice intragastrically as per Miller-Tainter method. According to the generally accepted hygiene classification, the drug was classified as hazard class 4 according to GOST 12.1.007-76. For the white male rats, LD₅₀ was more than 20,800 mg/kg (hazard class 4). When applied to intact rat skin, LD₅₀ was more than 10 400 mg/kg, which corresponds to hazard class 4.

Keywords: Fipronil, Pyriproxyfen, Insektal Shampoo, acute oral toxicity, acute dermal toxicity, mice, rats

Financial Disclosure: the author has no financial interest in the materials or methods presented.

There is no conflict of interests.

For citation: Belykh I. P. Acute toxicity of a combined Fipronil and Pyriproxyfen shampoo. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2024; 18(3):286–291. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-286-291>

© Belykh I. P., 2024

Введение

Актуальной проблемой современной ветеринарной медицины является поиск экономически целесообразных, безопасных и эффективных лекарственных препаратов для животных. Самыми распространенными и экономически выгодными являются препараты для собак и кошек от эктопаразитов в виде капель на холку, аэрозолей, шампуней и ошейников, содержащих в качестве действующих веществ различные комбинации веществ [1, 3, 5, 6].

Исследуемый препарат «Инсектал шампунь» является комбинированным противопаразитарным средством в форме раствора для наружного применения. В своем составе шампунь содержит действующие вещества

фипронил, пирипроксифен, а также вспомогательные компоненты.

По внешнему виду препарат представляет собой густую прозрачную жидкость желтоватого цвета с характерным запахом. «Инсектал шампунь» предназначен для лечения и профилактики паразитарных болезней, вызванных насекомыми и клещами у кошек и собак. Препарат разработан не только для уничтожения эктопаразитов, но и обладает моющими и увлажняющими свойствами, заметно улучшает внешний вид кожно-шерстного покрова, предотвращает спутывание шерсти и облегчает ее расчесывание. Кроме этого, вспомогательное вещество декспантенол предохраняет кожу от раздражения и воспаления, которые развиваются от укусов эктопаразитов.

После нанесения шампуня животному действующие вещества препарата – фипронил и пирипроксифен в течение 24 ч распределяются по поверхности кожно-шерстного покрова и накапливаются в эпидермисе кожи, волосяных луковицах и сальных железах. Фипронил метаболизируется с образованием активных в отношении эктопаразитов производных (в основном, сульфонов). Вещества практически не всасываются в системный кровоток и оказывают длительное контактное инсектоакарицидное действие, обеспечивая предотвращение заражения насекомыми и клещами [2, 7, 11].

Согласно результатам некоторых исследований, при изучении параметров острой пероральной и накожной токсичности комбинированных противопаразитарных препаратов в форме раствора, спрея для наружного применения было установлено, что они относятся к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества) [1, 3]. Другие комбинированные препараты, содержащие в своем составе фипронил, пирипроксифен, были отнесены к 4 классу опасности [5, 6].

Целью работы стало определение параметров острой пероральной и накожной токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения на основе фипронила 0,20% и пирипроксифена 0,10% на мышах и крысах.

Материалы и методы

Для установления параметров острой пероральной токсичности использовали белых крыс и мышей (самцы).

Все дозы представлены в мг/кг по исследуемому препарату с плотностью 1,04 г/см³.

Шампунь вводили через желудочный зонд без разведения однократно в дозах: мышам 1, 2, 3 и 4-й групп – 5200, 10400, 15600 и 20800 мг/кг, пятая группа – интактный контроль; крысам 1 и 2-й групп – 10400 и 20800 мг/кг, третья группа – интактный контроль. Наблюдение за животными вели в течение 14 сут.

На каждую дозу использовали 10 мышей массой 18–20 г и 6 крыс-самцов массой 160–180 г.

Среднесмертельные дозы (ЛД₅₀) были рассчитаны по методу Миллера и Тейнтера [10].

Влияние препарата на кожу изучали в опыте по установлению параметров острого токсического действия с одновременной оценкой его влияния на неповрежденную кожу крыс. Крысам выбривали шерсть на участке в области спины и наносили препарат в дозе 10400 мг/кг. Использовали две группы крыс-самцов (опытная группа и интактный контроль) по 6 голов в каждой.

Реакцию кожи оценивали согласно Методическим указаниям к постановке исследований по изучению раздражающих свойств (1980)¹ и выражали в баллах.

Первичную реакцию кожи оценивали сразу после нанесения, далее через 15 и 30 мин., 1 ч, 3, 24, 48 и 72 ч. Наблюдала за возможным проявлением местных признаков воспаления: эритемы, отека и т. д.

Содержание лабораторных животных соответствовало межгосударственным стандартам. Подбор животных в группы проводили рандомизировано. В качестве критерия принимали массу тела. Лабораторных животных взвешивали на весах AND HT-300 и МТ 3 ВЖА (0,5/1 230 × 330) «Базар».

Выбор доз, кратность и методы введения исследуемого препарата определяли в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ и Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [4, 9].

Результаты и обсуждение

При пероральном введении раствора препарата мышам основной падеж в дозах 10400, 15600 и 20800 мг/кг регистрировали через сутки после введения. Во всех дозах у мышей наблюдали симптомы интоксикации.

Доза 5200 мг/кг не вызывала гибели мышей, однако животные находились в угнетенном состоянии, отказывались от корма и воды в течение двух суток.

В дозе 10400 мг/кг животные также были угнетены, отказывались от корма и воды. В

¹ Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. М., 1980. 18 с.

течение 14 сут наблюдения пала одна особь в группе.

В дозах 15600 и 20800 мг/кг мыши также находились в угнетенном состоянии; у них отсутствовал аппетит, у некоторых отмечали тремор, спазмы и вздутие брюшной полости, судороги. В дозе 15600 мг/кг пало 7 особей, а доза 20800 мг/кг вызвала 100%-ный падеж по группе.

При вскрытии павших мышей от доз 10400, 15600 и 20800 мг/кг наблюдали умеренную гиперемию слизистой оболочки

желудка, вздутие кишечника, гиперемию, воспаление и отек слизистой оболочки его тонкого отдела, незначительное расширение сосудов головного мозга, кровоизлияния по ходу кровеносных сосудов, некоторое полнокровие печени и почек.

Результаты введения препарата мышам приведены в таблице 1.

На основании полученных результатов была рассчитана среднесмертельная доза (ЛД₅₀) методом Миллера и Тейнтера (табл. 2).

Таблица 1 [Table 1]

Результаты изучения перорального введения препарата мышам (n = 10)
[Results of the study of oral administration of the drug to mice]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Выжило [Survived]	Пало [Died]	Пробиты [Probits]	Гибель,% [Death,%]
5200	10	0	3,04	0
10400	9	1	3,72	10
15600	3	7	5,52	70
20800	0	10	6,96	100
Интактный контроль [Intact control]	10	0	0	0

Таблица 2 [Table 2]

Среднесмертельная доза препарата при пероральном введении мышам
[The median lethal dose of the drug when administered orally to mice]

ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
5200	9500	12500 (11532÷13468)	15600	20800

Результаты исследования острой пероральной токсичности на мышах можно сопоставить с результатами других авторов, которые изучали комбинированный лекарственный препарат в форме раствора для наружного применения на основе фипронила, пирипроксифена и бензилбензоата. Например, максимально переносимой дозой данного препарата, при которой не отмечали гибели мышей, была 3000 мг/кг, а абсолютной смертельной дозой – 6750 мг/кг, что ниже наших показателей в 1,7 и 3,1 раза соответственно [5].

При пероральном введении раствора препарата крысам доза 20800 мг/кг оказалась максимально возможной для введения в желудок. Следовательно, ЛД₅₀ превышает дозу 20800 мг/кг.

Симптомы интоксикации у крыс отсутствовали.

Оценивая эксперимент по установлению острой пероральной токсичности в целом, не-

обходимо отметить, что исследуемый препарат располагает к видовой чувствительности, несмотря на коэффициент меньше 3 (отношение среднесмертельной дозы для исследуемых видов), поскольку гибель и симптомы интоксикации у крыс отсутствовали в сравнении с мышами [8].

При нанесении препарата на неповрежденную кожу крыс доза 10400 мг/кг оказалась максимально возможной для определения острой кожной токсичности. Поэтому ЛД₅₀ при накожном нанесении крысам превышает дозу 10400 мг/кг.

При нанесении раствора препарата на кожу крысам в дозе 10400 мг/кг изменения отсутствовали на протяжении всего опыта. Гибели и интоксикации животных не регистрировали за весь период наблюдений. Необходимо отметить результаты исследований других авторов, которые наблюдали адекватную реакцию крыс, а также не ре-

гистрировали гибель и признаки интоксикации животных при накожном нанесении препаратов в форме раствора для наружного применения, содержащих в своих составах те же действующие вещества (фипронил, пирипроксифен), что и в нашем исследуемом препарате [6].

Целостность кожного покрова не была нарушена, эластичность сохранена, окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме. Следует отметить, что в тестируемой дозе исследуемый препарат окрасил шерсть животных в желтый цвет, который держался более 3 сут (табл. 3).

Таблица 3 [Table 3]

Показатели местно-раздражающего действия препарата
[Indicators of local irritant action of the drug]

Критерии оценки раздражающего действия на кожу [Criteria for assessing skin irritancy]	Наличие или отсутствие симптомов (+/-) [Presence or absence of symptoms]	
	10400 мг/кг	интактный контроль [intact control]
Эритема/гиперемия [Erythema/hyperemia]	-	-
Увеличение кожной складки [Enlargement of skin fold]	-	-
Трещины, изъязвления [Cracks, ulcers]	-	-
Зуд [Itching]	-	-
Концентрированная моча, несформированный стул [Concentrated urine, unformed stool]	-	-
Температура кожи [Skin temperature]	-	-

Таким образом, препарат не оказывает раздражающего действия на кожу (0 баллов по шкале) при нанесении препарата в тестируемых дозах.

Заключение

Среднесмертельная доза (ЛД₅₀) при введении исследуемого препарата «Инсектал шампунь» в желудок белым мышам-самцам составляет 12500 (11532÷13468) мг/кг по методу Миллера и Тейнтера; согласно общепринятой гигиенической классификации, препарат относится к 4 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76. Для белых крыс-самцов ЛД₅₀ составляет более 20800 мг/кг (4 класс опасности).

Исследуемый препарат, несмотря на коэффициент меньше 3, располагает к видовой чувствительности, поскольку гибель и симптомы интоксикации у крыс отсутствовали в сравнении с мышами.

При нанесении препарата на неповрежденную кожу крыс ЛД₅₀ составляет более 10400 мг/кг, что соответствует 4 классу опасности.

Список источников

1. Арисов М. В., Артемов В. В. Изучение острой токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения "Инспектор квадро" // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2018. № 11. С. 25-33.
2. Арисова Г. Б., Балышев А. В., Белых И. П., Семенова Н. В., Артемов В. В. Изучение фармакокинетических параметров и эффективности препаратов Инспектор Квадро С и Инспектор Квадро К при эндопаразитах собак и кошек // Ветеринария. 2019. № 5. С. 51-55. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2019.22.51-54>
3. Девятярова С. Б., Арисов М. В. Параметры острой пероральной токсичности комбинированного противопаразитарного препарата в форме спрея // Сб. науч. ст. по матер. докл. научн. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2022. Вып. 23. С. 161-166. <https://doi.org/10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.161-166>
4. Миронов А. Н., Бунятян Н. Д., Васильев А. Н., Верстакова О. Л., Журавлева М. В., Лепяхин В. К., Коробов Н. В., Меркулов В. А., Орехов С. Н., Сакаева И. В., Утешев Д. Б., Яворский А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
5. Степанов А. А., Арисов М. В. Токсикологическая оценка инсектоакарицидного препарата инсакар при арахноэнтомозах плотоядных животных // Российский паразитологический журнал. 2012. № 1. С. 98-103.
6. Степанов В. А., Арисов М. В., Смирнова Е. С. Токсикологическая оценка и инсектоакарицидная эффективность препаратов "РольфКлуб 3D спрей

- для собак" и "РольфКлуб 3D спрей для кошек" // Российский паразитологический журнал. 2014. № 3. С. 112-117.
7. Пламб Д. К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине: пер. с англ. М.: Аквариум ЛТД, 2002. 856 с.
 8. Рябухина Е. В. Токсикологическое нормирование: методические указания. Ярославль: ЯрГУ, 2008. 60 с.
 9. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.
 10. Miller L. C., Tainter M. L. Estimation of the ED50 and its error by means of logarithmicprobit graph paper. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1944; 57 (2): 261-264. <https://doi.org/10.3181/00379727-57-14776>
 11. Fiaz M., Martinez L. C., Plata-Rueda A., Goncalves W. G., de Souza D. L., Cossolin J. F., Carvalho P. E., Martins G. F., Serrão J. E. Pyriproxyfen, a juvenile hormone analog, damages midgut cells and interferes with behaviors of *Aedes aegypti* larva. *PeerJ Publishing*. 2019; 7: e7489. <https://doi.org/10.7717/peerj.7489>

Статья поступила в редакцию 02.04.2024; принята к публикации 15.07.2024

Об авторе:

Белых Ирина Петровна, ВНИИП – фил. ФБГНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Россия, Москва, ул. Б. Черёмушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат ветеринарных наук, irishka-84_84@mail.ru

Автор прочел и одобрил окончательный вариант рукописи.

References

1. Arisov M. V., Artemov V. V. Study of acute toxicity of the veterinary drug Inspector Quadro. *Veterinariya, zootekhnika i biotekhnologiya = Veterinary science, zootechnics and biotechnology*. 2018; 11: 25-33. (In Russ.)
2. Arisova G. B., Balyshev A. V., Belykh I. P., Semenova N. V. The study of pharmacokinetic parameters and efficacy of drugs Inspector Quadro S and Inspector Quadro K for dogs and cats infected by endoparasites. *Veterinariya = Veterinary Medicine*. 2019; 5: 51-55. (In Russ.) <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2019.22.51-54>
3. Devyatyarova S. B., Arisov M. V. Acute oral toxicity parameters of a combined antiparasitic drug in spray formulation. *Materials of the Scientific Conference "Theory and practice of parasitic disease control"*. 2022; 23: 161-166. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.161-166>
4. Mironov A. N., Bunyatyan N. D., Vasiliev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepakhin V. K., Korobov N. V., Merkulov V. A., Orekhov S. N., Sakaeva I. V., Uteshev D. B., Yavorsky A. N. Guidelines for drug preclinical studies. Part 1. М.: Grif i K, 2012; 944. (In Russ.)
5. Stepanov A. A., Arisov M. V. Toxicological assessment of insectoacaricidal Insakar against arachnoentomosis of carnivores. *Rosiyiskiy parazitologicheskij zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2012; 1: 98-103. (In Russ.)
6. Stepanov V. A., Arisov M. V., Smirnova E. S. Toxicological evaluation and insectoacaricidal efficacy of Rolf Club 3D spray for dogs and Rolf Club 3D spray for cats. *Rosiyiskiy parazitologicheskij zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2014; 3: 112-117. (In Russ.)
7. Plumb D. C. Pharmacological drugs in veterinary medicine: translated from English М.: Aquarium LTD, 2002; 856. (In Russ.)
8. Ryabukhina E. V. Toxicological standardization: methodical guidelines. Yaroslavl: YarSU, 2008; 60. (In Russ.)
9. Khabriev R. U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. М.: Медицина, 2005; 832. (In Russ.)
10. Miller L. C., Tainter M. L. Estimation of the ED50 and its error by means of logarithmicprobit graph paper. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1944; 57 (2): 261-264. <https://doi.org/10.3181/00379727-57-14776>
11. Fiaz M., Martinez L. C., Plata-Rueda A., Goncalves W. G., de Souza D. L., Cossolin J. F., Carvalho P. E., Martins G. F., Serrão J. E. Pyriproxyfen, a juvenile hormone analog, damages midgut cells and interferes with behaviors of *Aedes aegypti* larva. *PeerJ Publishing*. 2019; 7: e7489. <https://doi.org/10.7717/peerj.7489>

The article was submitted 02.04.2024; accepted for publication 15.07.2024

About the author:

Belykh Irina P., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), Moscow, Russia, Candidate of Veterinary Sciences, irishka-84_84@mail.ru

The author read and approved the final manuscript.