

УДК 619:615.015.5

DOI:

Поступила в редакцию 26.11.2015

Принята в печать 19.01.2016

Для цитирования:

Глухарева Е.В. Острая пероральная и острая накожная токсичность цифлунита-Флок на лабораторных животных. // Российский паразитологический журнал. – М., 2016. – Т.35. – Вып. 1. – С.

For citation:

Glukhareva E.V. Acute oral and cutaneous toxicities of cyflunit- flock tested on laboratory animals. Russian Journal of Parasitology, 2016, V.35, Iss.1, pp.

ОСТРАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ И ОСТРАЯ НАКОЖНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЦИФЛУНИТА-ФЛОК НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Глухарева Е. В.

Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрябина
117218, Москва, ул. Б. Черемушkinsкая, д. 28, e-mail: vigis@ncport.ru

Реферат

Цель исследования – определить токсикологические параметры препарата цифлунит-Флок в условиях острого опыта при пероральном и накожном применении лабораторным животным.

Материалы и методы. В качестве тест-системы использовали белых беспородных мышей и белых беспородных крыс обоего пола. Каждую дозу испытывали на группах самцов и самок для определения возможных половых различий в чувствительности к препарату. При проведении эксперимента на мышах были сформированы по 5 опытных групп самцов и самок по 10 голов в каждой. Препарат вводили перорально в дозах 4350, 8700, 13050, 17400 и 21750 мг/кг по ДВ. При проведении эксперимента на крысах были сформированы 4 опытные группы самцов и 4 опытные группы самок по 6 голов в каждой. Препарат вводили перорально в дозах 17400 и 21750, 26100 и 30450 мг/кг по ДВ. При изучении острой накожной токсичности цифлунит-Флок наносили в дозах 870, 1740, 4350 и 8700 мг/кг по ДВ 4 опытным группам крыс-самцов и 4 опытным группам крыс-самок по 6 голов в каждой. Наблюдение за общим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью проводили в течение 14 сут.

Результаты и обсуждение. ЛД₅₀ цифлунита-Флок при пероральном введении мышам обоего пола составила 12180 мг/кг, при пероральном введении крысам-самцам – 22475 мг/кг, крысам-самкам – 23925 мг/кг. При накожном нанесении крысам ЛД₅₀ препарата составила более 8700 мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации препарат относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Ключевые слова: токсичность, ЛД₅₀, цифлунит-Флок, цифлутрин, мыши, крысы.

Введение

Энтомозы широко распространены у мелкого рогатого скота. В пастбищный период насекомые вызывают беспокойство животных, в результате снижается продуктивность, а также качество получаемой продукции.

Компанией ООО «НИТА-ФАРМ» был разработан препарат на основе 0,1 % цифлутрина – синтетического пиретроида, инсектицида контактного и кишечного действия, обладающего репеллентным эффектом [3].

Большинство нежелательных проявлений побочного действия разработанных лекарственных средств можно предусмотреть и предупредить по результатам их доклинических исследований. Опыты на лабораторных животных в значительной степени позволяют гарантировать безопасность клинических исследований и последующего применения на целевых видах животных.

Цель настоящих исследований – изучить острую пероральную и острую кожную токсичность препарата цифлунит-Флок на мышах и крысах.

Материалы и методы

Опыты по изучению острой пероральной и острой кожной токсичности исследуемого препарата проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [1] и «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [2] на базе вивария ВНИИП им. К. И. Скрябина. В качестве тест-системы использовали здоровых половозрелых белых беспородных мышей и крыс обоего пола, полученных из питомника лабораторных животных.

Подбор животных в группы проводили произвольно, используя в качестве критерия пол животных и массу тела. Разброс по исходной массе не превышал 10 %. Масса мышей на время введения препарата составляла 18–20 г, крыс – 180–200 г.

Для изучения параметров острой пероральной токсичности препарата цифлунит-Флок на мышах были сформированы по 5 опытных групп самцов и самок по 10 голов в каждой. Препарат вводили без разведения в виде раствора с помощью желудочного зонда в дозах 4350, 8700, 13050, 17400 и 21750 мг/кг, что соответствует 0,05; 0,1; 0,15; 0,2 и 0,25 мл на 10 г массы животного.

Для изучения параметров острой пероральной токсичности препарата на крысах были сформированы 4 опытные группы самцов и 4 опытные группы самок по 6 голов в каждой. Препарат вводили без разведения в виде раствора с помощью желудочного зонда в дозах 17400, 21750, 26100 и 30450 мг/кг, что соответствует 2,0; 2,5; 3 и 3,5 мл на 100 г массы животного. Дозы 26100 и 30450 мг/кг вводили дробно в два этапа с интервалом 30 мин.

Для изучения параметров острой кожной токсичности препарата на крысах были сформированы 4 опытные группы самцов и 4 опытные группы самок по 6 голов в каждой. За сутки до нанесения препарата ножницами выстригали шерстный покров площадью 6 × 6 см в области спины. Препарат наносили без разведения в виде раствора в дозах 870, 1740, 4350 и 8700 мг/кг, что соответствует 0,1; 0,2; 0,5; и 1,0 мл на 100 г массы животного.

Наблюдение за общим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации, а также возможной гибелью проводили в течение 14 сут.

Параметры острого токсического действия рассчитывали по методу Кербера по формуле: $LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(z \times d)}{n}$, где LD_{100} – доза, вызвавшая гибель всех животных; z – среднее арифметическое из числа животных, у которых наблюдали гибель под влиянием двух смежных доз; d – интервал между двумя смежными дозами; n – число животных в группе.

При переводе объемных единиц в весовые использовали плотность препарата, равную 0,87 г/см³.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований по изучению острой пероральной токсичности было установлено, что картина интоксикации у мышей и крыс была сопоставимой, кроме того, была выявлена зависимость числа павших животных от величины вводимой дозы.

Сразу после введения препарата мышам в верхних дозах 17400 и 21750 мг/кг отмечали кратковременное повышение рефлекторной возбудимости; в дозе 13050 и 8700 мг/кг мыши, наоборот, становились угнетенными. Через 5 ч после введения препарата у животных всех опытных групп отмечали снижение двигательной активности, замедление

реакции на внешние раздражители, скученность. Основной падеж регистрировали на 2–3-и сутки после введения. Перед гибелью животные принимали боковое положение. Доза 4350 мг/кг не привела к гибели животных, в дозе 8700 мг/кг пало 3 самца и 2 самки, в дозе 13050 мг/кг – 5 самцов и 7 самок; введение дозы 17400 мг/кг вызвало гибель 9 самцов и 8 самок, а доза 21750 мг/кг вызвала 100%-ную гибель животных по группам в течение 12 ч. Выжившие мыши всех групп имели неопрятный внешний вид, шерсть была мокрой и взъерошенной.

При наблюдении за клиническим состоянием крыс отмечено, что дозы 30450, 21750 и 26100 мг/кг приводили к резкому угнетению животных и снижению двигательной активности. У животных, получавших верхнюю дозу, дыхание было редким и поверхностным. Падеж животных регистрировали на протяжении 24–72 ч. Доза 17400 мг/кг не привела к гибели крыс, в дозе 21750 мг/кг пало 3 самца и 2 самки, в дозе 26100 мг/кг – 5 самцов и 4 самки, в дозе 30450 мг/кг наблюдали 100%-ный падеж.

При патологоанатомическом вскрытии павших крыс и мышей было установлено, что легкие находились в состоянии острой застойной гиперемии и отека; у животных отмечали вздутие желудка, воспаление и отек слизистой оболочки тонкого отдела, а также локальные очаги имбибиции и расширенные кровенаполненные сосуды всех отделов кишечника.

Полученные результаты проведенных исследований приведены в таблице 1. ЛД₅₀ цифлунита-Флок при пероральном введении мышам-самцам и мышам-самкам составила 12180 мг/кг, при пероральном введении крысам самцам – 22475, крысам-самкам – 23925 мг/кг.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что половая чувствительность животных к цифлуниту Флок отсутствует: показатели ЛД₅₀ у самцов и самок в пределах одного вида животных совпадают или имеют близкие значения.

Однако, установлена видовая чувствительность к исследуемому препарату. ЛД₅₀ цифлунита-Флок для мышей практически в 2 раза превышает аналогичный параметр острого токсического действия для крыс.

Таблица 1.

Результаты изучения острой пероральной токсичности
цифлунита-Флок

Животные		Доза, мг/кг	Доза, мл/10 г	Число животных в группе/число погибших животных	ЛД ₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₁₀₀ , мг/кг
Мыши	Самцы	4350	0,05	10/0	4350	12180	21750
		8700	0,1	10/3			
		13050	0,15	10/5			
		17400	0,2	10/9			
		21750	0,25	10/10			
	Самки	4350	0,05	10/0	4350	12180	21750
		8700	0,1	10/2			
		13050	0,15	10/7			
		17400	0,2	10/8			
		21750	0,25	10/10			
Крысы	Самцы	17400	2,0	6/0	17400	22475	30450
		21750	2,5	6/3			
		26100	3,0	6/5			
		30450	3,5	6/6			

	Самки	17400	2,0	6/0	17400	23925	30450
		21750	2,5	6/2			
		26100	3,0	6/4			
		30450	3,5	6/6			

В результате проведенных исследований по изучению острой накожной токсичности на крысах было установлено, что во всех дозах признаков интоксикации не наблюдали за весь период наблюдений (14 сут). Падежа животных не отмечали. Полученные результаты проведенных исследований приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Острая накожная токсичность цифлунита-Флок

Доза, мг/кг	Доза, мл/100 г	Число животных в группе/число погибших животных	
		самцы	самки
870	0,1	6/0	6/0
1740	0,2	6/0	6/0
4350	0,5	6/0	6/0
8700	1,0	6/0	6/0

Необходимо отметить, что доза 8700 мг/кг оказалась максимально возможной для аппликации на кожу крысам.

Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод, что ЛД₅₀ препарата цифлунит-Флок будет выше максимальной дозы, испытанной в настоящем опыте, т. е. 8700 мг/кг.

Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Заключение

В результате проведенных исследований изучена острая пероральная и острая накожная токсичность лекарственного препарата для ветеринарного применения цифлунит-Флок.

Установлена видовая чувствительность животных. ЛД₅₀ препарата при пероральном введении белым беспородным мышам обоего пола составила 12180 мг/кг, при введении белым беспородным крысам – 22475 мг/кг для самцов и 23925 мг/кг для самок.

При накожном нанесении крысам ЛД₅₀ препарата составила более 8700 мг/кг.

Согласно общепринятой гигиенической классификации цифлунит-Флок относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные).

Литература

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р. У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
2. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
3. Мартыненко В. И., Промоненков В. К., Кукаленко С. С. и др. Пестициды: Справочник. – М.: Агропромиздат, 1992. – 368 с.
4. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

References

1. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Handbook for experimental (pre-clinical) studies of new pharmaceutical substances]. M., Medizina, 2005. 832 p. (in Russian)
2. Mironov A. N., Bunatyan N. D. et al. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya* [Handbook for conducting preclinical studies of new pharmaceutical substances]. M. 944 p. (in Russian)
3. Martynenko V. I., Promononkov V. K., Kukalenko S. S. et al. *Pestitsidy: Spravochnik*. [Pesticides. Manual]. M., Agropromizdat, 1992. 368 p. (in Russian)
4. State Standard 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and standard safety requirements. (in Russian)

Russian Journal of Parasitology, 2016, V.35, Iss.1

Received 26.11.2015

Accepted 19.01.2016

ACUTE ORAL AND CUTANEOUS TOXICITIES OF CYFLUNIT- FLOCK TESTED ON LABORATORY ANIMALS

Glukhareva E.V.

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin, 117218, Moscow, 28 B. Cheremushkinskaya St., e-mail: vigis@ncport.ru

Abstract

Objective of research: to determine the toxicological properties of the preparation Cyflunit- Flock under acute experimental conditions at oral and subcutaneous administration routes to laboratory animals.

Materials and methods: White outbred mice and white outbred rats of both genders were used for testing. Each dose of the preparation was tested on groups of males and females to identify the eventual sex differences in drug-responsiveness. In experiment on mice, animals were divided into 5 groups of 10 animals each. The medicine was given orally at the doses of 4350, 8700, 13050, 17400 and 21750 mg a.i./kg. In experiment on rats, 4 experimental male and 4 female groups were formed (6 animals in each). The drug was given orally at the doses of 17400 and 21750, 26100 and 30450 mg a.i./kg. While studying the acute cutaneous toxicity, Cyflunit- Flock was applied at the doses 870, 1740, 4350 and 8700 mg a.i./kg in 4 experimental groups of male and 4 groups of female rats of 6 animals each. Observations of general health status, behavior of animals, intoxication symptoms and eventual death of animals were conducted within 14 days.

Results and discussion: LD₅₀ of Cyflunit-Flock at oral administration to mice of both genders was 12180 mg/kg, at oral administration to male rats - 22475 mg/kg, to female rats - 23925 mg/kg. At cutaneous use of the preparation in rats, LD₅₀ was more than 8700 mg/kg. According to the standard hygienic classification, the preparation belongs to the 4th hazard class (low-hazard substances)

Keywords: toxicity, LD₅₀, Cyflunit- Flock, cyfluthrin, mice, rats.

© 2015 The Authors. Published by All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin. This is an open access article under the Agreement of 02.07.2014 (Russian Science Citation Index (RSCI) http://elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp) and the Agreement of 12.06.2014 (CABI.org / Human Sciences section: <http://www.cabi.org/Uploads/CABI/publishing/fulltext-products/cabi-fulltext-material-from-journals-by-subject-area.pdf>)