

УДК 619:615.015.4

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-3-99-103

Изучение кумулятивных свойств препарата пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная бирка»

Алексей Викторович Мироненко

Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии имени К. И. Скрябина,
Москва ул. Академика Скрябина, 23, e-mail: a.lecsei@mail.ru

Поступила в редакцию: 21.07.2020; принята в печать: 10.08.2020

Аннотация

Цель исследований – изучить кумулятивные свойства препарата пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная бирка».

Материалы и методы. Кумулятивные свойства препарата «Флайблок инсектицидная бирка» изучали методом субхронической токсичности на 20 самцах морских свинок, которых распределили на опытную и контрольную группы по 10 животных в каждой. Раствор для импрегнирования полимерной пластины препарата «Флайблок инсектицидная бирка» наносили на предварительно выстриженный участок шерстного покрова размером 4 × 4 см в области позвоночного столба с помощью одноразового шприца для инъекций в дозах от 0,1 до 1,12 ЛД₅₀. Животным опытной группы препарат наносили в дозе 187,40 мг/кг, равной 1/10 от ранее установленной однократной летальной дозы ЛД₅₀, затем каждые последующие 4 сут дозу увеличивали в 1,5 раза. Контрольной группе животных наносили 0,9%-ный физиологический раствор в дозе 2 мл. В течение 27 сут оценивали физиологическое состояние животных, характер и степень активности и координацию движений, наличие тремора, судорог, парезов, параличей; учитывали состояние волосяного покрова и слизистых оболочек, изучали симптомы интоксикации и регистрировали гибель животных. Погибших морских свинок подвергали аутопсии, детально исследовали грудную и брюшную полости и проводили макроскопические исследования паренхиматозных органов и тканей.

Результаты и обсуждение. При изучении кумулятивных свойств препарата «Флайблок инсектицидная бирка» установлена величина коэффициента кумуляции, равная 11,6. В соответствии с классификацией химических веществ, в том числе и пестицидов, препарат пролонгированного действия относится к группе веществ, обладающих слабо выраженной степенью кумуляции.

Ключевые слова: кумуляция, летальная доза, фенвалерат, пиперонил-бутоксид, Флайблок инсектицидная бирка

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

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Мироненко А. В. Изучение кумулятивных свойств препарата пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная бирка» // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 3. С. 99–103.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-99-103>

© Мироненко А. В., 2020



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

Study of the Cumulative Properties of the Long-acting Preparation "Flyblock insecticidal tag"

Alexey V. Mironenko

K. I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology,
23 Akademik Skryabin st., Moscow, 109472, e-mail: a.lecsei@mail.ru

Received on: 21.07.2020; accepted for printing on: 10.08.2020

Abstract

The purpose of the research is to study the cumulative properties of the long-acting preparation "Flyblock insecticidal tag".

Materials and methods. The cumulative properties of the "Flyblock insecticidal tag" preparation were studied by the subchronic toxicity method on 20 male guinea pigs, which were divided into experimental and control groups of 10 animals each. A solution for impregnating a polymer plate of the preparation "Flyblock insecticidal tag" was applied to the skin, on a previously trimmed area of the coat 4 × 4 cm in size in the spinal column using a disposable syringe for injection in doses from 0.1 to 1.12 LD₅₀. To animals of the experimental group, the drug was applied at a dose of 187.40 mg/kg, equal to 1/10 of the previously established single lethal dose of LD₅₀, then every subsequent 4 days the dose was increased 1.5 times. The control group of animals received 0.9 % saline solution at a dose of 2 ml. For 27 days, the physiological state of the animals, the nature and degree of activity and coordination of movements, the presence of tremors, seizures, paresis, paralysis were assessed; took into account the condition of the hair and mucous membranes, studied the symptoms of intoxication and recorded the death of animals. Dead guinea pigs were subjected to autopsy, detailed examination of the thoracic and abdominal cavities, and macroscopic examination of parenchymal organs and tissues.

Results and discussion. When studying the cumulative properties of the preparation "Flyblock insecticidal tag", the value of the cumulation coefficient was set equal to 11.6. In accordance with the classification of chemicals, including pesticides, a prolonged-release drug belongs to the group of substances with a weakly expressed degree of cumulation.

Keywords: cumulation, lethal dose, fenvalerate, piperonyl butoxide, "Flyblock insecticidal tag"

Financial Disclosure: The author has no a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

For citation: Mironenko A. V. Study of the Cumulative Properties of the Long-acting Preparation "Flyblock insecticidal tag". *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (3): 99–103. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-99-103>

Введение

Ветеринарная фармацевтическая промышленность интенсивно изучает и проводит фармакотоксикологические исследования синтетических пиретроидов, таких как декаметрин, дельтаметрин, перметрин, циперметрин, S-фенвалерат и др., которые являются аналогами природных соединений. Все они обладают высокими инсектицидными свойствами, у них низкая норма расхода, они относительно безвредны для животных и человека, так как за короткий промежуток времени метаболизируются в организме, быстро разлагаются во внешней среде и

в большей степени отвечают экологическим требованиям безопасности [1].

Перспективы использования в ветеринарной практике индивидуальных полимерных изделий, пропитанных синтетическими пиретроидами, исключают необходимость обработки скота инсектицидами и инсектоакарицидами [3].

Применение препаратов в форме индивидуальных полимерных изделий способствует сохранению продуктивности животных, минимизирует контакт ветеринарных специалистов, тем самым снижая уровень стресса животных [2].

Действующие вещества из заявленных полимерных изделий равномерно высвобождаются и проникают в протоки слюнных желез, постепенно распределяясь по всей поверхности тела животного [2, 7].

Лекарственный препарат для ветеринарного применения «Флайблок инсектицидная бирка» в своем составе содержит 40 мг/г фенвалерата и 80 мг/г пиперонилбутоксид.

Механизм фармакологического действия S-фенвалерата заключается в нарушении обменных процессов ионов Na^+ и K^+ в мембране нервного синапса и приводит к параличу и дальнейшей гибели паразитических насекомых [11].

Пиперонилбутоксид – ингибитор монооксигеназ и карбоксигеназ, разрушающих пиретроиды в организме насекомых [12].

Целью наших исследований стало изучение кумулятивных свойств препарата пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная бирка».

Материалы и методы

Исследования проведены на кафедре физиологии, фармакологии и токсикологии им. А. Н. Голикова и И. Е. Мозгова совместно с ООО «Научно-внедренческий центр Агроветзащита».

С целью изучения кумулятивных свойств препарата использовали опытно-промышленную серию препарата «Флайблок инсектицидная бирка» (производства ООО «АВЗ С-П», серия ФИБ011117). Контрольным веществом служил 0,9%-ный раствор натрия хлорида.

В связи с особенностями лекарственной формы и невозможностью в ряде случаев объективной оценки фармакотоксикологических свойств препарата «Флайблок инсектицидная бирка», было принято решение провести исследования с использованием импрегнирующего раствора, которым пропитан полимерный носитель действующих веществ препарата «Флайблок инсектицидная бирка».

Лабораторных животных размещали в виварии в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 [6]. В контролируемых условиях: температура воздуха – 20–22 °С; относительная влажность воздуха – 60–70%; освещение –

естественно-искусственное (12 ч свет/12 ч темнота), на стандартном рационе [6].

Кумулятивные свойства препарата изучали методом субхронической токсичности по Lim [13] на 20 самцах морских свинок линии агути 4812 массой 350–400 г (лабораторные животные приобретены в ФГБУН «НЦБМТ ФМБА России», ветеринарные свидетельства: 250 № 0501958; 250 № 0502030), которых распределили на опытную и контрольную группы по 10 животных в каждой. Подбор животных в группы проводили по принципу аналогов, применяя в качестве критериев массу и возраст животных в соответствии с правилами и требованиями Приказа Минздрава РФ от 01.04.2016 г. № 199н [7], а также руководствовались и требованиями Европейской конвенции (ETS N 123) [9].

Коэффициент кумуляции (К_{кум}) препарата определяли по формуле:

$$K_{\text{кум}} = \text{ЛД}_{50(n)} : \text{ЛД}_{50},$$

где $\text{ЛД}_{50(n)}$ – среднелетальная доза при n-кратном нанесении препарата; ЛД_{50} – среднелетальная доза при однократном введении препарата.

Раствор для импрегнирования полимерной пластины препарата «Флайблок инсектицидная бирка» наносили на кожу, на предварительно выстриженный участок шерстного покрова размером 4 × 4 см в области позвоночного столба с помощью одноразовых шприцев для инъекций в дозах от 0,1 ЛД_{50} до 1,12 ЛД_{50} .

Лабораторным животным опытной группы препарат наносили на кожу в дозе 187,40 мг/кг, равной 1/10 от ранее установленной однократной летальной дозы ЛД_{50} – 1874 мг/кг (исследования проведены на 12 самцах морских свинок линии агути 4812 массой 350–400 г, препарат наносили на кожу [8]), затем каждые последующие четверо суток дозу увеличивали в 1,5 раза. Контрольной группе животных наносили 0,9%-ный физиологический раствор в дозе 2 мл.

Исследование проводили в течение 27 сут (в связи с гибелью лабораторных животных на 27-е сутки от начала исследований).

Оценивали физиологическое состояние животных (возбуждение, угнетение), характер и степень активности и координа-

цию движений, наличие тремора, судорог, парезов, параличей, учитывали состояние слизистых оболочек и шерстного покрова, определяли симптомы интоксикации, регистрировали падеж.

Погибших морских свинок подвергали аутопсии, детально исследовали грудную и брюшную полости, проводили макроскопические исследования паренхиматозных органов и тканей.

Результаты и обсуждение

Накожное нанесение раствора для импрегнирования полимерного изделия в течение 8 сут эксперимента не вызывало изменений в клиническом состоянии морских свинок опытной группы. Однако, отмечали незначительное покраснение кожи в месте непосредственного контакта препарата.

Начиная с 9-х суток исследования, у некоторых животных отмечали угнетенное со-

стояние, снижение аппетита, взъерошенный шерстный покров.

Падеж лабораторных животных начали регистрировать с 13-х суток исследования, и он достиг 100% на 27-е сутки.

При вскрытии павших животных отмечали следующее: печень значительно увеличена, сосуды печени кровенаполнены; селезенка увеличена, дряблой консистенции; сосуды мягкой мозговой оболочки кровенаполнены, установлен отек головного мозга; легкие темно-красные, с синюшным оттенком, тестоватой консистенции; кровеносные сосуды кровенаполнены; почки увеличены, гиперемированы, отмечены точечные кровоизлияния.

Результаты изучения кумулятивных свойств препарата пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная бирка» приведены в табл.

Таблица

Оценка кумулятивных свойств препарата пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная бирка»

Сутки исследований	Суточная доза, мг/кг	Суммарная доза, мг/кг	Пало/выжило		Гибель животных, %	
			опыт	контроль	опыт	контроль
1–4	187,40	739,60	0/10	0/10	0	0
5–8	281,10	1124,40	0/10	0/10	0	0
9–12	412,28	1649,12	0/10	0/10	0	0
13–16	637,16	2548,64	1/9	0/10	10	0
17–20	937,00	3748,00	2/8	0/10	20	0
21–24	1405,50	5622,00	5/5	0/10	50	0
25–27	2098,88	6296,64	10/0	0/10	100	0
Итого за 27 суток	5959,32	21728,40	$K_{\text{кум}} = 21728,4 : 1874 = 11,6$			

Исходя из результатов, полученных в ходе исследования, установлена величина коэффициента кумуляции, равная 11,6. В соответствии с классификацией химических веществ, в том числе и пестицидов по Л. И. Медведю [5], препарат пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная бирка» относится к группе веществ, обладающих слабо выраженной степенью кумуляции [4].

Заключение

Установлена величина коэффициента кумуляции, равная 11,6.

В соответствии с классификацией химических веществ, препарат пролонгированного действия «Флайблок инсектицидная

бирка» относится к группе веществ, обладающих слабо выраженной степенью кумуляции. Вещества с величиной коэффициента кумуляции > 5 относятся к IV группе, т. е. величина кумуляции слабо выражена.

Литература

1. Енгашев С. В., Новак М. Д., Енгашева Е. С. и др. Эффективность приманки Флайблок® гранулы против зоофильных мух в условиях животноводческого комплекса // Международный вестник ветеринарии. 2019. № 2. С. 74–81.
2. Есаулова Н. В., Шемякова С. А., Василевич Ф. И. и др. Флайблок инсектицидные бирки – надежный способ защиты крупного рогатого скота от кровососущих насекомых и иксодовых клещей // Молочное и мясное скотоводство. 2018. № 3. С. 29–33.

3. Казан Ю. С. Кумуляция. Критерии и методы ее оценки. Прогнозирование хронических интоксикаций // Принципы и методы установления предельно допустимых концентраций вредных веществ в воздухе в производственных помещениях. М.: Медицина, 1970. С. 49–65.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов / сост. Антонович Е. А., Казан Ю. С., Спыну Е. И. и др. Киев, 1988. 212 с.
5. Медведь Л. И., Казан Ю. С., Спыну Е. И. Пестициды и проблемы здравоохранения // Вестник Всесоюзного химического общества им. Менделеева. 1968. Т. 13. № 3. С. 263–271.
6. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 51 от 29.08.2014 г. «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (vivariums)».
7. «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» / од общ. члена-корреспондента РАМН, профессора ред. Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
8. Mironenko A. V., Engashev S. V., Deltsov A. A., Vasilevich F. I., Engasheva E. S., Shabunin S. V. The acute toxicity "Flyblok insecticidal tag". *Pharmacophore journal*. 2020; 11/4.
9. Mironenko A. V., Engashev S. V., Deltsov A. A., Engasheva E. S. Clinical Trials of The Medicinal Product For Veterinary Use "FLYBLOCK® Insecticidal Tag" Against Bloodsucking Insects. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2020; 11 (3): 112–119.
10. European Convention for Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.
11. Arena A. C. et al. Fenvalerate, a pyrethroid insecticide, adversely affects sperm production and storage in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2008; 71 (23): 1550–1558.
12. Denys Glynne Jones. Piperonyl Butoxide The insecticide synergist | Academic Press, London UK, 1998; 325.
13. Lim R. K., Rink K. G. et al. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1961; 130 (1): 336–353.
- veterinari* = *International Veterinary Bulletin*. 2019; 2: 74–81. (In Russ.)
2. Esaulova N. V., Shemyakova S. A., Vasilevich F. I. et al. Flyblock insecticidal tags – a reliable way to protect cattle from blood-sucking insects and ixodid ticks. *Molochnoye i myasnoye skotovodstvo = Dairy and meat cattle breeding*. 2018; 3: 29–33. (In Russ.)
3. Kagan Yu. S. Cumulation. Criteria and methods for its assessment. Prediction of chronic intoxication / Principles and methods for establishing maximum permissible concentrations of harmful substances in the air in industrial premises. Moscow: Medicine, 1970; 49–65. (In Russ.)
4. Guidelines for the hygienic assessment of new pesticides. Comp. Antonovich E. A., Kagan Yu. S., Spynu E. I. et al. Kiev, 1988; 212. (In Russ.)
5. Medved L. I., Kagan Yu. S., Spynu E. I. Pesticides and health problems. *Vestnik Vsesoyuznogo khimicheskogo obshchestva im. Mendeleeva = Bulletin of the Mendeleev All-Union Chemical Society*. 1968; 13 (3): 263–271. (In Russ.)
6. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 51 of 29.08.2014. "Sanitary and Epidemiological Requirements for the Design, Equipment and Maintenance of Experimental Biological Clinics (Vivariums)".
7. "Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances" / under red. prof. ed. R. U. Khabriev. M.: Medicine, 2005; 832. (In Russ.)
8. Mironenko A. V., Engashev S. V., Deltsov A. A., Vasilevich F. I., Engasheva E. S., Shabunin S. V. The acute toxicity "Flyblok insecticidal tag". *Pharmacophore journal*. 2020; 11/4.
9. Mironenko A. V., Engashev S. V., Deltsov A. A., Engasheva E. S. Clinical Trials of The Medicinal Product For Veterinary Use "FLYBLOCK® Insecticidal Tag" Against Bloodsucking Insects. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2020; 11 (3): 112–119.
10. European Convention for Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986.
11. Arena A. C. et al. Fenvalerate, a pyrethroid insecticide, adversely affects sperm production and storage in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2008; 71 (23): 1550–1558.
12. Denys Glynne Jones. Piperonyl Butoxide The insecticide synergist | Academic Press, London UK, 1998; 325.
13. Lim R. K., Rink K. G. et al. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1961; 130 (1): 336–353.

References

1. Engashev S. V., Novak M. D., Engasheva E. S. et al. Efficiency of Flyblock® pellet bait against zoophilic flies in a livestock complex. *Mezhdunarodnyy vestnik*