

# ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО АНТИСЕПТИКА ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Колесова Валерия Владимировна, аспирант

Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

## РЕФЕРАТ

Этапы разработки новых лекарственных средств требуют последовательного изучения безопасности и эффективности на животных. В данной статье отражены исследования нового антисептического средства для ветеринарной стоматологии, содержащего активные компоненты, такие как хлоргексидина биглюконат и прополис. Исследования острой токсичности проводили, следуя «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005), по ГОСТ 32644-2014 и с учётом требований Приказа Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 года № 101. В эксперименте были использованы нелинейные лабораторные крысы, средней живой массой 250-280 грамм, из которых была сформирована одна опытная группа из трех животных (на первый этап исследования), после получения результатов первого этапа была сформирована вторая опытная группа из трех животных для проведения второго этапа. Крысам подопытных групп исследуемый антисептик вводили однократно в внутрь желудка с помощью специальной булавовидной иглы в дозе 2000 мг/кг. В результате проведенного эксперимента установлено, что исследуемое новое антисептическое средство, содержащее хлоргексидина биглюконат и прополис, предназначенное для лечения воспалительных процессов в ротовой полости у животных, относится к веществам V класса опасности по ГОСТ 32644-2014. Гибели животных в период эксперимента выявлено не было.

**Ключевые слова:** антисептическое средство, хлоргексидина биглюконат, прополис, лабораторные животные, острая токсичность.

## ВВЕДЕНИЕ

Ветеринарная фармакология и ветеринарная токсикология характеризуются постоянным поиском и всесторонним изучением новых перспективных лекарственных средств и фармацевтических субстанций, для которых первым основополагающим этапом являются доклинические исследования [1]. Импортзамещение лекарственных препаратов для использования в ветеринарии, с учетом последних событий в мире, резко возросло. Разработка новых эффективных комбинированных лекарственных средств даёт возможность задействовать фармакологов аграрных вузов и научно-исследовательских институтов [2]. Биологически активные природные вещества, которые стабильно включают в состав лекарственных препаратов, используемых как в медицинской, так и ветеринарной практике [3], могут стать значительным дополнением при разработке современных лекарственных препаратов для применения в ветеринарии.

На кафедре фармакологии и токсикологии СПбГУВМ, регулярно создают новые комбинированные лекарственные средства при различных патологиях животных [4]. В 2020-2021 годах был разработан новый антисептический препарат для ветеринарной стоматологии, который позволит сократить лечебные процедуры при воспалительных явлениях в ротовой полости у животных. Одним из специальных этапов последовательного и планомерного изучения нового лекарственного средства, является доклиническое исследование, включающее изучение острой токсичности на различных лабораторных животных [5, 6]. Нашей первой целью доклинического исследования было изучение острой токсичности нового антисептика для ветеринарного применения,

содержащего активные компоненты, такие как хлоргексидина биглюконат и прополис.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение параметров острой токсичности нового антисептического средства, содержащего активные компоненты, такие как хлоргексидина биглюконат и прополис, проводили согласно действующей нормативно-правовой документации [7, 8, 9].

Для проведения эксперимента были использованы нелинейные белые лабораторные крысы, средней живой массой 250-280 грамм, закупленные в ФГУП «Питомник лабораторных животных «РАППОЛОВО». Перед проведением эксперимента животные были подвергнуты обязательному профилактическому карантинированию. Длительность карантина (акклиматизационного периода) для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного, оценивали поведение и общее состояние, заболеваемость и смертность.

После карантинирования, из участвующих в опыте крыс, была сформирована одна подопытная группа из трех животных (на первый этап исследования), после получения результатов первого этапа была сформирована вторая подопытная группа из трех животных для проведения второго этапа. Крысам первой группы исследуемое антисептическое средство вводили однократно в внутрь желудка с помощью специальной булавовидной иглы в дозе 2000 мг/кг. После завершения исследования и получения результатов, подобный эксперимент провели в отношении второй подопытной группы животных.

Наблюдение за крысами, на каждом этапе исследования, осуществлялось в течение четырнадцати суток. Принимали во внимание общее

Таблица 1.

Динамика массы тела подопытных крыс, (г, n=3)

| № п/п | День эксперимента                   | Подопытные группы крыс |               |
|-------|-------------------------------------|------------------------|---------------|
|       |                                     | Первая группа          | Вторая группа |
| 1     | 2                                   | 3                      | 4             |
| 1     | Первый день (до введения препарата) | 252,3 ± 0,6            | 268,3 ± 1,44  |
| 2     | Второй день                         | 250,0 ± 0,57           | 267,0 ± 0,91  |
| 3     | Седьмой день                        | 255,0 ± 1,15           | 271,0 ± 0,91  |
| 4     | Четырнадцатый день                  | 263,3 ± 1,44           | 280,3 ± 0,87  |

клиническое состояние животных, употребление корма и воды, поведенческую активность и динамику массы тела участвующих в опыте крыс.

Критерии острой токсичности определяли методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкок-сону, а класс опасности исследуемого антисептика по ГОСТ 32644-2014.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После введения в желудок белым крысам исследуемого антисептика в дозировке 2000 мг/кг у животных не было отмечено каких-либо явных признаков токсического действия.

По данным таблицы 1, масса экспериментальных животных статистически не изменялась. Общее состояние животных, поведение и активность были без каких-либо клинических изменений. Все животные в исследовании в конце исследования были подвергнуты общей аутопсии. При патологоанатомическом вскрытии видимых патологических изменений во внутренних органах не обнаружено.

По степени токсичности согласно ГОСТ 32644-2014 исследуемое антисептическое средство, содержащее хлоргексидина биглюконат и прополис, можно классифицировать к V классу опасности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного эксперимента установлено, что исследуемое новое антисептическое средство, содержащее хлоргексидина биглюконат и прополис, предназначенное для лечения воспалительных процессов в ротовой полости у животных, относится к веществам V класса опасности по ГОСТ 32644-2014. Гибели животных в период эксперимента выявлено не было.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Герасимов, С. В. Анализ нормативных документов, регламентирующих требования к проведению доклинических исследований ветеринарных препаратов / С. В. Герасимов, В. С. Понамарева, Н. Л. Андреева [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 3. – С. 27-29. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27.
2. Андреева, Н. Л. Импортзамещение ветеринарных препаратов (необходимость, алгоритм разработки, регламентация) / Н. Л. Андреева, В. Д. Соколов, А. М. Лунегов // Международный

вестник ветеринарии. – 2016. – № 1. – С. 12-17.

3. Барышев, В. А. Аспекты решения проблемы антибиотикотерапии в ветеринарной практике / В. А. Барышев, О. С. Глушкова, А. М. Лунегов // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 1. – С. 23-27.

4. Андреева, Н. Л. Новый антисептик в ветеринарии / Н. Л. Андреева, А. М. Лунегов // Ветеринарная медицина домашних животных. Том Выпуск 4. – Казань : Типография ООО "Печатный двор", 2007. – С. 29-30.

5. Великодная, Е. К. Особенности исследования острой оральной токсичности в соответствие с методом "вверх-и-вниз" (согласно OECD/OCDE 425) / Е. К. Великодная // Теория и практика ветеринарной фармации, экологии и токсикологии в АПК : материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию кафедры фармакологии и токсикологии СПбГУВМ, Санкт-Петербург, 19–21 мая 2021 года. – Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, 2021. – С. 38-39.

6. Сабирзянова, Л. И. Исследования острой токсичности препарата л-карнитин на лабораторных животных / Л. И. Сабирзянова, А. М. Лунегов, Г. В. Коновалова, В. В. Токарь // Международный вестник ветеринарии. – 2022. – № 1. – С. 74-78. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.1.74. – EDN JIZLLS.

7. ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность - метод определения класса острой токсичности».

8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – Издание 2-е, переработанное и дополненное. – Москва : Издательство "Медицина", 2005. – 832 с. – ISBN 5225042198.

9. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 года N 101 "Об утверждении Правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения" // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. – № 2. – С. 20.

## ACUTE TOXICITY STUDY OF A NEW ANTISEPTIC FOR VETERINARY DENTISTRY

Valeria V. Kolesova, PhD student

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

The development steps of new drugs require consistent safety and efficacy studies in animals. This article reflects the research of a new antiseptic for veterinary dentistry containing active ingredients such as chlorhexidine bigluconate and propolis. Acute toxicity studies were carried out following the "Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances" (2005), according to GOST 32644-2014 and taking into account the requirements of the Or-

der of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation of March 6, 2018 No. 101. rats with an average live weight of 250-280 grams, from which one experimental group of three animals was formed (for the first stage of the study), after receiving the results of the first stage, a second experimental group of three animals was formed for the second stage. The rats of the experimental groups were injected with the studied antiseptic once into the inside of the stomach using a special club-shaped needle at a dose of 2000 mg/kg. As a result of the experiment, it was found that the investigated new antiseptic containing chlorhexidine bigluconate and propolis, intended for the treatment of inflammatory processes in the oral cavity in animals, belongs to substances of hazard class V according to GOST 32644-2014. There were no deaths of animals during the experiment.

**Key words:** antiseptic, chlorhexidine bigluconate, propolis, laboratory animals, acute toxicity.

#### REFERENCES

1. Gerasimov, S.V., Ponamarev, V.S., Andreeva, N.L. [et al.] Analysis of regulatory documents regulating the requirements for conducting preclinical studies of veterinary drugs. in veterinary medicine. - 2020. - No. 3. - P. 27-29. - DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27.
2. Andreeva, N. L. Import substitution of veterinary drugs (necessity, development algorithm, regulation) / N. L. Andreeva, V. D. Sokolov, A. M. Lunegov // International Veterinary Bulletin. - 2016. - No. 1. - P. 12-17.
3. Baryshev, V. A. Aspects of solving the problem of antibiotic therapy in veterinary practice / V. A. Baryshev, O. S. Glushkova, A. M. Lunegov // International Veterinary Bulletin. - 2016. - No. 1. - S. 23-27.
4. Andreeva, N. L. New antiseptic in veterinary medicine / N. L. Andreeva, A. M. Lunegov // Veterinary medicine of domestic animals. Volume Issue 4. - Kazan: Printing House LLC "Printing Yard", 2007. - S. 29-30.
5. Velikodnaya, E. K. Features of the study of acute oral toxicity in accordance with the "up-and-down" method (according to OECD / OCDE 425) / E. K. Velikodnaya // Theory and practice of veterinary pharmacy, ecology and toxicology in the agro-industrial complex : materials of the

international scientific and practical conference dedicated to the 100th anniversary of the Department of Pharmacology and Toxicology, St. Petersburg State University of Medicine, St. Petersburg, May 19–21, 2021. - St. Petersburg: St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, 2021. - P. 38-39.

6. Sabirzyanova, L.I., Lunegov, G.V., and V.V.Turner // International Veterinary Bulletin. - 2022. - No. 1. - S. 74-78. - DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.1.74. - EDN JIZLLS.
7. GOST 32644-2014 "Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity - a method for determining the class of acute toxicity.
8. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. - 2nd edition, revised and enlarged. - Moscow: Publishing house "Medicine", 2005. - 832 p. - ISBN 5225042198.
9. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation dated March 6, 2018 N 101 "On approval of the Rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical study of a medicinal product for veterinary use, a bioequivalence study of a medicinal product for veterinary use" // Questions of legal regulation in veterinary medicine. - 2018. - No. 2. - P. 20.

УДК 619:615.9

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.1.97

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ АКВАДЕЗ-НУК 5

*Пугач Олег Павлович, аспирант*

*Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

### РЕФЕРАТ

В настоящее время стоит проблема в удовлетворении животноводческих предприятий дешевыми высокоэффективными дезинфицирующими средствами. Импортзамещение освободившегося сегмента рынка требует оптимизации возрастающих издержек животноводческих компаний. В связи с этим был разработан и изучены доклинические исследования дезинфектанта АКВАдез-НУК 5, в частности показатели острой токсичности. В эксперименте были использованы самцы породы Wistar массой 220-230 г, которым внутривенно, с помощью булавовидной иглы, вводили испытуемый раствор в дозах 2000, 3000, 4000 и 5500 мг/кг. Проведенный анализ и статистическая обработка данных позволила констатировать, что для дезинфицирующего средства АКВАдез-НУК 5 летальная доза составляет:  $LD_{16}=2864,91$  мг/кг;  $LD_{50}=3676,22\pm 347,37$  мг/кг; Стандартное отклонение  $LD_{50} = 347,37$  мг/кг;  $LD_{84}=4585,86$  мг/кг;  $LD_{99} = 5040,69$  мг/кг. Проявление острого отравления после введения АКВАдез-НУК 5 характеризуются тахипноэ, координационными нарушениями движений и клонико-тоническими судорогами. После короткой фазы возбуждения наступала фаза угнетения, в которой лабораторные животные сбивались в группы. Гибель животных наступала из-за остановки дыхания. Расчетное среднестатистическое время гибели лабораторных крыс для АКВАдез-НУК 5 составляет 55,92 часа. По результатам поставленного эксперимента, возможно заключить, что с увеличением вводимой дозы препарата уменьшалось время гибели животных. До уровня в 4000 мг/кг погибла только одна опытная крыса на третий день после введения 3000 мг/кг. При введении больших дозировок летальность резко возрастала, достигая 100% при введении 5500 мг АКВАдез-НУК 5 на 1 кг веса. По классификации АКВАдез-НУК 5 можно отнести к препаратам остронаправленного типа действия с умеренной способностью к кумуляции. По ГОСТ 12.1.007-76 АКВАдез-НУК 5 относится к III классу опасности (умеренно-опасные соединения).

**Ключевые слова:** дезинфектант, острая токсичность, класс опасности, лабораторные животные, АКВАдез-НУК 5.