

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. Импортозамещение 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.

ВВЕДЕНИЕ

Организационно-хозяйственные и специфические противозоотические мероприятия направлены, в первую очередь, на проведение дезинфекции. Применяемые классические дезинфектанты на сегодняшний день не удовлетворяют жестким требованиям, которые предъявляют к дезсредствам. Доступного ассортимента дезинфектантов для животноводческих предприятий недостаточно и это является серьезным вызовом для экономической стабильности животноводческих компаний, которые вынуждены одновременно оптимизировать возрастающие издержки и увеличивать импортозамещение освободившихся сегментов рынка. Это способствует поиску и изучению новых перспективных и высокоэффективных дезинфицирующих средств [1, 2].

Доклинические исследования являются первым и одним из основополагающих этапов дальнейшего внедрения новых лекарственных средств, в том числе дезинфектантов, что позволяет определить их токсикологическую и фармакологическую активность [3]. Необходимость проведения первого этапа доклинического исследования на животных позволяет определить класс опасности, результаты которого играют важную роль в дальнейшем изучении нового лекарственного средства или дезинфектанта [4, 5].

С целью изучения острой токсичности средства АКВАдез-НУК 5 при пероральном введении были поставлены эксперименты на лабораторных крысах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте были использованы самцы породы Wistar массой 220-230 г, которым внутрижелудочно, с помощью булавовидной иглы, вводили испытуемый раствор в дозах 2000, 3000, 4000 и 5500 мг/кг.

Для проведения опытов крысы были разделены на группы по 10 голов. Для изучения каждой дозировки использовали 10 животных. Одна группа служила контролем, животным которой внутрижелудочно вводили по 1 мл 0,9% раствора натрия хлорида.

Дезинфектант вводили в чистом виде. В соответствии со структурой эксперимента после однократного введения наблюдение за животными велось в течение двух недель, регистрируя факты гибели животных и фиксируя клиническую картину патологического ответа.

Для расчетов LD_{16} LD_{50} LD_{84} LD_{99} применялся метод пробит-анализа с использованием лицензионного программного обеспечения Statistica® 2005 версия 3.5 [6]. Для определения пробитов мы использовали таблицу для перевода процентов в пробиты по Блессу, весовые коэффициенты

определяли по Финни (Finney). Класс опасности определяли по ГОСТ 12.1.007-76 [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных экспериментов по внутрижелудочному введению АКВАдез-НУК 5 представленных в таблице 1 был сделан вывод, что в опытной группе отсутствовала летальность при введении средства в дозе 2000 мг/кг. При достижении дозировки до 3000 мг/кг была зарегистрирована единичная гибель лабораторного животного, на уровне 4000 мг/кг падеж составил 70% с тенденцией к увеличению вплоть до 100% на уровне 5500 мг/кг.

Проведенный анализ и статистическая обработка данных из таблицы 1 позволила утверждать, 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; стандартная ошибка для LD_{50} равна 347,37 мг/кг; $LD_{84}=4585,86$ мг/кг; $LD_{99}=5040,69$ мг/кг.

Графическая визуализация прямой регрессии, полученной с использованием специализированного программного обеспечения для статистической обработки данных, относительно полученных экспериментальных данных с использованием метода пробит-анализа по Финни представлена на рисунке 1.

Проявления острой интоксикации у крыс характеризовались кратковременным возбуждением и дальнейшим угнетением. У крыс фиксировались тахипноэ, нарушения координации движений и клонико-тонические судороги, истечения из носовых отверстий. Причиной смерти лабораторных крыс была остановка дыхания.

При визуальном осмотре внутренних органов павших лабораторных животных (рисунок 2) были выявлены патологические изменения: на значительной площади ЖКТ видны последствия катарального воспаления с очагами некроза (рисунок 3), кровенаполненность органов паренхиматозного типа (рисунок 4).

Просвет бронхов и трахеи был заполнен большим объемом пенистой жидкости, паренхима легких была отечна, были визуализированы множественные точечные кровоизлияния на слизистой оболочке органов дыхания.

Чем выше была заданная доза препарата, тем более выраженными были проявляющиеся эффекты острой интоксикации. Например, у некоторых животных при введении АКВАдез-НУК 5 в дозировке 5500 мг/кг уже через непродолжительное время наступала фаза кратковременного возбуждения, которое сопровождалось учащенными дыхательными движениями грудной клетки, мечущимися перемещениями по клетке.

В конце данной фазы у животных наблюда-

Таблица 1.
Результаты исследований острой токсичности АКВАдез-НУК 5 при его внутрижелудочном введении крысам.

Крысы	Доза препарата при внутрижелудочном введении, мг/кг			
	2000	3000	4000	5500
Выжило, гол.	10	9	3	0
Умерло, гол.	0	1	7	10

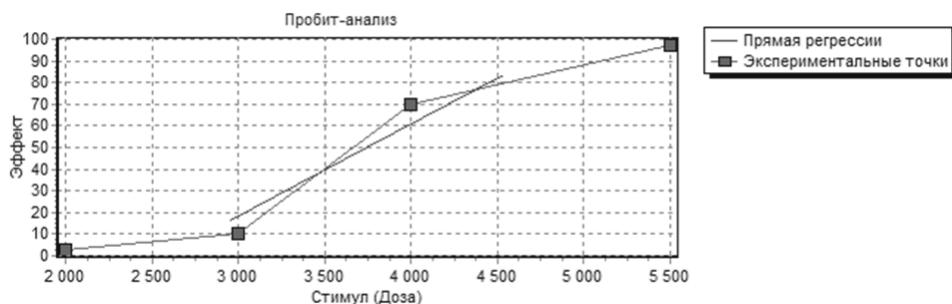


Рисунок 1. Прямая регрессии летальных доз АКВАдез-НУК 5 относительно полученных экспериментальных данных.

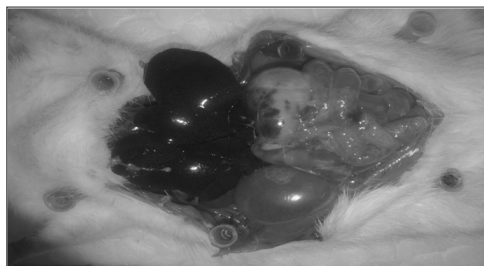


Рисунок 2. Видимый воспалительный процесс желудочно-кишечного тракта у крысы после введения АКВАдез-НУК 5.



Рисунок 3. Изменение цвета желудочно-кишечного тракта у крысы после введения АКВАдез-НУК 5



Рисунок 4. Кровенаполнение в легких после введения АКВАдез-НУК 5.

лись клонико-тонические судороги и истечения из носа. В течение от 2 до 4 часов после этого животные погибали от остановки дыхания.

На основании экспериментальных данных был рассчитан показатель ET_{50} – среднее время гибели животных. Данный интегральный показатель учитывает колебания показателей скорости наступления летального эффекта у разных животных, что усредняет индивидуальную чувствительность лабораторных крыс к эффектам воздействия препарата. Результаты оценки средства АКВАдез-НУК 5 отображены в таблице 2.

Рассчитываемая величина ET_{50} для дезсредства АКВАдез-НУК5 составляла 55,92 часа (эквивалент 2,33 суток).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам исследования, сделан вывод, 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).

ЛИТЕРАТУРА

1. Боталова, Д. П. Производственные испытания нового композиционного препарата "Дезон Вет-клин" в отношении *E.coli* для профилактической дезинфекции животноводческого помещения / Д. П. Боталова, В. А. Кузьмин, Л. С. Фогель [и др.] // Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии. – 2022. – № 1. – С. 32-35. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.1.32. – EDN HZMCHU.
2. Кисиль, А. С. Оценка обеззараживающего действия препарата "Дзеостерил -Окси" в условиях применения на мясоперерабатывающих предприятиях / А. С. Кисиль, П. В. Аржаков, О. Р. Полякова [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2019. – № 2. – С. 32-34. – EDN VEAVGO.
3. 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. – EDN NKENHQ.
4. 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.
5. Матвеев, В. М. Изучение острой и подострой

Таблица 2.

Оценка среднего времени гибели крыс при введении препарата АКВАдез-НУК 5 в желудок.

Доза препарата, (мг/кг)	Скорость гибели животных, сутки				Усредненное время гибели после введенных доз, сутках
	1	2	3	4	
2000	0	0	0	0	0
3000	0	0	1	0	3
4000	2	2	3	0	2.71
5500	7	3	0	0	1.3
Среднее значение	0	0	0	0	2,33

токсичности нового гелевого препарата с хлоргексидином / В. М. Матвеев, В. А. Барышев, О. С. Попова // Актуальные проблемы ветеринарной медицины : сборник научных трудов / Редакционная коллегия: Конопатов Ю.В., Белова Л.М., Крячко О.В., Кузьмин В.А., Щербаков Г.Г., Орехов Д.А., Иванов В.С., Нечаев А.Ю., Кляузе В.М.. Том 148. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская

государственная академия ветеринарной медицины, 2017. – С. 42-44. – EDN TINJFZ.

6. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL Киев: Морион, 2000: 320 с.

7. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – М.: Государственный комитет СССР по стандартам, 1976. -8с.

DETERMINATION OF ACUTE TOXICITY INDICATORS OF AQUADEZ-NUK 5

Oleg P. Pugach, PhD student

St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

Currently, there is a problem in satisfying livestock enterprises with cheap, highly effective disinfectants. Import substitution of the vacated market segment requires optimization of the increasing costs of livestock companies. In this regard, preclinical studies of the AQUADEZ-NUK 5 disinfectant were developed and studied, in particular, indicators of acute toxicity. In the experiment, males of the Wistar breed weighing 220-230 g were used, to whom the test solution was injected intragastrically, using a pin-shaped needle, in doses of 2000, 3000, 4000 and 5500 mg/kg. Using of analytical and statistical tools in data processing allowed us to state that for the disinfectant AQUADEZ-NUK 5 has followed levels for lethal doses. $LD_{16}=2864,91\text{mg/kg}$; $LD_{50}=3676,22\pm 347,37\text{mg/kg}$; standard error for LD_{50} is $347,37\text{ mg/kg}$; $LD_{84}=4585,86\text{ mg/kg}$; $LD_{99}=5040,69\text{ mg/kg}$. The clinical picture of acute poisoning in rats was manifested by short-term excitement, followed by depression. Tachypnea, nasal discharge, impaired coordination of movement and clonic-tonic seizures were diagnosed in laboratory animals. The rats huddled in groups. The death of animals occurred due to respiratory arrest. By analyzing the results of an acute experiment and recording the frequency of animal deaths by observation days, the average time of animal death was calculated, which was 55.92 hours. Taking into consideration of the results, we can conclude increasing in the administered dose of the drug accelerates the onset of death of a laboratory animal. Up to the level of 4000 mg / kg, only one experimental rat died on the third day after the introduction of 3000 mg / kg. With the introduction of large dosages, lethality increased sharply, reaching 100% with the introduction of 5500 mg of AQUADEZ-NUC 5 per 1 kg of weight. In accordance with the classification of AQUADEZ-NUC 5, it can be attributed to drugs of an acute type of action with a moderate ability to cumulate. According to government standard 12.1.007-76, AQUADEZ-NUK 5 belongs to hazard class III (moderately hazardous compounds).

Key words: disinfectant, acute toxicity, hazard class, laboratory animals, AQUADEZ-NUC 5.

REFERENCES

1. Botalova, D. P. Production tests of a new composite drug "Dezon Vetklin" in relation to E.coli for preventive disinfection of livestock premises / D. P. Botalova, V. A. Kuzmin, L. S. Vogel [et al.] // Regulatory and legal regulation in veterinary medicine. – 2022. – No. 1. – pp. 32-35. – DOI 10.52419/issn2782-6252.2022.1.32. – EDN HZMCHU.
2. Kisil, A. S. Evaluation of the disinfecting effect of the drug "Dzeosteril-Oxy" in conditions of use at meat processing enterprises / A. S. Kisil, P. V. Arzhakov, O. R. Polyakova [et al.] // Issues of regulatory regulation in veterinary medicine. – 2019. – No. 2. – PP. 32-34. – EDN VEAVGO.
3. Gerasimov, S. V. Analysis of regulatory documents regulating the requirements for conducting preclinical studies of veterinary drugs / S. V. Gerasimov, V. S. Ponamarev, N. L. Andreeva [et al.] // Issues of regulatory regulation in veterinary medicine. – 2020. – No. 3. – pp. 27-29. – DOI 10.17238/issn2072-6023.2020.3.27. – EDN NKENHQ.
4. Sabirzyanova, L. I. Studies of acute toxicity of the drug

l-carnitine on laboratory animals / L. I. Sabirzyanova, A.M. Lunegov, G. V. Konovalova, V. V. Tokar // International Bulletin of Veterinary Medicine. – 2022. – No. 1. – pp. 74-78. – DOI 10.52419/issn2072-2419.2022.1.74. – EDN JIZLLS.

5. Matveev, V. M. The study of acute and subacute toxicity of a new gel preparation with chlorhexidine / V. M. Matveev, V. A. Baryshev, O. S. Popova // Actual problems of veterinary medicine : collection of scientific papers / Editorial Board: Konopatov Yu.V., Belova L.M., Kryachko O.V., Kuzmin V.A., Shcherbakov G.G., Orekhov D.A., Ivanov V.S., Nechaev A.Yu., Klyauze V.M. Volume 148. – St. Petersburg : St. Petersburg State Academy of Veterinary Medicine, 2017. – pp. 42-44. – EDN TINJFZ.

6. Lapach, S. N. Statistical methods in biomedical research using EXCEL Kiev: Morion, 2000: 320 p.

7. GOST 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. – М.: USSR State Committee on Standards, 1976. -8 p.