

**Key words:** «Uberosept» ointment, acute toxicity, wound healing effect, albino mice, albino rats.

## REFERENCES

1. Slobodyanik, V. I. Immunological aspects of physiology and pathology of the mammary gland of cows: monograph / V. I. Slobodyanik, V. A. Parikov, N. T. Klimov et al.; edited by V. I. Slobodyanik. – Taganrog – 2009. – 376 s. [In Russ.]
2. Andrianov, E. A. Machine milking and mastitis of cows / E. A. Andrianov, A. M. Andrianov, A. A. Andrianov // Current directions of scientific research of the XXI century: theory and practice. – 2014. – V. 2. – No. 5-3(10-3). – P. 179-182. [In Russ.]
3. Gritsyuk, V. A. Therapeutic efficacy of Gentabiferon-B in case of bovine mastitis / V. A. Gritsyuk, G. A. Vostroilova, L. V. Cheskidova, V. I. Zimnikov // Bulletin of Veterinary Pharmacology. – 2023. – No. 1(22). – P. 77-86. [In Russ.]
4. Baryshev, V. A. Study of the wound-healing effect of the drug «Mastifit» / V. A. Baryshev, O. S. Popova // World of Innovations. – 2017. – No. 1. – P. 40-43. [In Russ.]
5. Karmaliev, R. S. Veterinary pharmacology: textbook / R. S. Karmaliev. – Uralsk : ZKATU named after Zhanqir khan, 2016. – 264 p. [In Russ.]
- 6.6. Schewe, C. Inhibitory effect of sulfonated shale oils (ammonium bituminosulphonates, ichthyols) on enzymes of polyenoic fatty acid metabolism / C. Schewe, T. Schewe, E. Rohde // Arch. Dermatol. Res. - 1994. - V. 286. - P. 137-141.
7. Rowe, S. The use of ichthammol glycerin in burn wound care: a literature review / S. Rowe, S. Hilmi, F. Wood // Primary Intention. - 2007. - V. 15. - P. 29-32.
8. Listemann, H. Antifungal activity of sulfonated shale oils / H. Listemann, A. Scholermann, W. Meigel // Arzneimittel – Forschung. - 1993. – No. 43. - P. 784–788.
9. Malinovskaya, Yu. A. Ichthyol: great past or wonderful future? / Yu. A. Malinovskaya, M. S. Ivanilova, V. N. Kuryatnikov et al. // History and pedagogy of natural science. – No. 3-4. - 2020. - P. 20-28. [In Russ.]
10. Korotkiy, V. P. Design of a new veterinary drug for the treatment of skin diseases based on pine resin / V. P. Korotkiy, A. S. Zenkin, A. P. Lashch, et al. // Modern trends in agriculture: collection of scientific papers based on materials of the III International. Scientific and inter. conf. (Kazan, October 09-10, 2014). – Kazan, 2014. – P. 60-62. [In Russ.]
11. Krasochko, P. A. Study of antibacterial and biocidal properties of pine resin / P. A. Krasochko, D.I. Moroz, M.A. Ponaskov et al. // Collection of scientific works of Krasnodar Scientific Center for Animal Science and Veterinary Medicine. – 2021. – No. 10 (1). - P.24-29. [In Russ.]
12. Korotkiy, V. P. Development of new technologies for obtaining dosage forms for veterinary medicine based on pine resin / V. P. Korotkiy, V. I. Velikanov, N. I. Bogdanovich, et al. // News of higher educational institutions. Forestry Journal – 2012. – No.(5). – P.125-133. [In Russ.]
13. Sokolov, V. D. Pharmacology: textbook / V. D. Sokolov. - 4th ed., rev. and enlarged - St. Petersburg: Lan, 2022. - 576 p. [In Russ.]
14. GOST 32296-2013. Test methods for the effects of chemical products on the human body. Basic requirements for testing to assess acute toxicity in case of intragastric administration using the fixed dose method. – M.: Standartinform, 2019. – 12 p. [In Russ.]

УДК 615.28.099:619

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.4.128

## ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА «ПРАЗИЦИД®-КОМПЛЕКС»

*Кузнецов Юрий Евгеньевич, д-р ветеринар.наук, доц., [orcid.org/0000-0001-9095-7049](https://orcid.org/0000-0001-9095-7049)*

*Белова Лариса Михайловна, д-р биол.наук, проф., [orcid.org/0000-0003-4473-1940](https://orcid.org/0000-0003-4473-1940)*

*Гаврилова Надежда Алексеевна, д-р ветеринар.наук, проф., [orcid.org/0000-0001-5651-5976](https://orcid.org/0000-0001-5651-5976)*

*Кузнецова Надежда Викторовна, канд.ветеринар.наук, [orcid.org/0000-0002-3149-1557](https://orcid.org/0000-0002-3149-1557)*

*Лунегов Александр Михайлович, канд.ветеринар.наук, доц., [orcid.org/0000-0003-4480-9488](https://orcid.org/0000-0003-4480-9488)*

*Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

## РЕФЕРАТ

Доклиническое испытание нового препарата «Празицид®-комплекс», разработанного ООО «Аписенна» (Россия, г. Москва, пл. Смоленская-Сенная, д. 27 стр. 1А кв. 74), содержащего в 1 мл 102 мг празиквантела, 5 мг ивермектина, 100 мг фипронила и вспомогательные вещества, проводили на нелинейных лабораторных мышах, приобретенных в филиале НИЦ «Курчатовский институт» ПИЯФ – ПЛЖ «Рапшолово». Острую токсичность препарата определяли согласно ГОСТ 32644-2014 и «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005) на 6 мышах (3 самки и 3 самца в каждой группе). Для определения ЛД<sub>50</sub> препарата из 30 мышей сформировали пять подопытных групп по шесть животных в каждой (по 3 самца и 3 самки). Для расчета параметров острой токсичности использовали метод определения ЛД<sub>50</sub> с использованием пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу, который основан на учете смертности животных от вводимых доз изучаемого препарата. Класс опасности препарата определяли согласно ГОСТ 12.1.007-76. Установили, что препарат «Празицид®-комплекс» в дозах 2,0; 3,5; 5,0; 6,5 г/кг вызывает летальный исход у 100% подопытных животных в течение суток.

При введении препарата в дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 14 суток летальный исход наблюдается у 50% подопытных мышей. ЛД<sub>50</sub> препарата «Празицид®-комплекс» составляет 0,5 г/кг массы тела. Согласно классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат «Празицид®-комплекс» следует отнести к малотоксичным соединениям (3-й класс опасности) и использовать для проведения клинических испытаний на животных.

**Ключевые слова:** антигельминтик, мышцы, токсичность, дозировка, доклинические исследования.

## ВВЕДЕНИЕ

Одновременное паразитирование у животных

паразитов, относящихся к различным типам (Plathelminthes, Nematelminthes, Artropoda), тре-

бует назначение препаратов, обладающих не только антигельминтными, но и инсектоакарицидными свойствами [1]. Многие препараты, обладающие широким спектром действия, часто в качестве действующего вещества содержат ивермектин или моксидектин [6]. В последние годы многочисленные сообщения зарубежных и отечественных исследователей свидетельствуют об ослаблении эффективности используемых препаратов, содержащих макроциклические лактоны, что связано с формированием резистентных форм паразитов к ним [4].

В связи с обозначенной проблемой ООО НПО «Апи-Сан» разработан комплексный препарат широкого спектра действия против эндо- и эктопаразитов – «Празицид®-комплекс», содержащий в 1 мл 102 мг празиквантела, 5 мг ивермектина, 100 мг фипронила и вспомогательные вещества.

Празиквантел – соединение группы пиразинизохинолинов, активно в отношении желудочно-кишечных цестод на всех фазах развития. Повышая проницаемость клеточных мембран паразита для ионов кальция ( $Ca^{2+}$ ), вызывает деполяризацию мембран, сокращение мускулатуры и разрушение тегумента, что приводит к гибели гельминтов и способствует их выведению из организма животного [5].

Ивермектин, входящий в состав препарата, обладает широким спектром действия, активен в отношении личиночных и половозрелых фаз развития кишечных нематод и цестод, блох, вшей, власоедов, саркоптоидных, демодекозных и иксодовых клещей, паразитирующих у собак и кошек. Механизм его действия заключается в нарушении передачи нервных импульсов, что приводит к параличу и гибели паразита [10, 9].

Фипронил, входящий в состав лекарственного препарата, обладает выраженной инсектоакарицидной активностью в отношении преимагинальных и имагинальных фаз развития блох, вшей, власоедов, саркоптоидных, иксодовых и демодекозных клещей. Механизм его действия заключается в блокировании ГАМК-зависимых рецепторов членистоногих, нарушении передачи нервных импульсов, что приводит к параличу и гибели насекомых и клещей [2].

Цель исследования – изучение параметров острой токсичности препарата «Празицид®-комплекс», определение ЛД<sub>50</sub> данного лекарственного средства.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Изучение параметров острой токсичности препарата «Празицид®-комплекс» проводили согласно «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005) [8], по ГОСТ 12.1.007-76 и с учётом требований Приказа Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 года № 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» [7].

По внешнему виду препарат представляет собой прозрачную светло-желтую жидкость.

Для исследования были использованы нелинейные лабораторные мыши, приобретенные в специализированном предприятии по разведению и реализации лабораторных животных в Северо-Западном федеральном округе Филиал НИЦ «Курчатовский институт» ПИЯФ – ПЛЖ «Рапполово».

Изучение острой токсичности препарата проводили на 6 мышах (3 самки и 3 самца в каждой группе): возраст – 3 месяца; средняя живая масса 25-30 г.

Перед исследованием все животные прошли карантинирование (акклиматизационный период), длительность которого для всех животных составляла 14 дней. В течение карантина проводили ежедневный осмотр каждого животного (поведение и общее состояние). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в эксперимент, были распределены в группы по принципу аналогов. В период проведения опыта дважды в день животных наблюдали в клетках (заболеваемость и смертность).

В помещении для содержания животных поддерживались следующие условия окружающей среды: температура окружающего воздуха +18-24°C; относительная влажность 50-60%; автоматическая смена 12-ти часового светового периода (06.00-18.00 – день, 18.00-06.00 – ночь); 100% вентилирование без рециркуляции со сменой воздуха 7-12 объемов комнаты в час.

Мышей в количестве 3 особей одного пола содержали в поликарбонатных клетках площадью 2150 см<sup>2</sup>. В качестве подстилки использовались опилки деревьев хвойных пород, стерилизованные в сухожаровом шкафу. В качестве корма использовался комбикорм для лабораторных животных ЛБК-120 (Тосненский комбикормовый завод), соответствующий ГОСТ 34566-2019. Профильтрованную водопроводную воду давали в стандартных автоклавированных питьевых бутылках.

Для определения ЛД<sub>50</sub> препарата «Празицид®-комплекс» из 30 мышей сформировали пять подопытных групп по шесть животных в каждой (по 3 самца и 3 самки). Мышам подопытных групп препарат вводили однократно в желудок с помощью шприца и иглы с булавовидным утолщением на конце в дозах: 0,5; 2,0; 3,5; 5,0; 6,5 г/кг массы животного. На данном этапе эксперимента использовалась группа биологического контроля (интактные животные), эквивалентная подопытным.

Наблюдение за животными проводили в течение 14 суток. Учитывали количество потребляемого корма и воды, состояние шерстного покрова, поведение и активность.

Для расчета параметров острой токсичности использовали метод определения ЛД<sub>50</sub> с использованием пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу, который основан на учете смертности животных от вводимых доз изучаемого препарата. Класс опасности препарата определяли согласно ГОСТ 12.1.007-76.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

После введения в желудок мышам препарата «Празицид®-комплекс» в дозах 2,0; 3,5; 5,0; 6,5 г/кг в течение суток летальный исход наступил у 100% подопытных животных.

При введении дозы 0,5 г/кг массы тела в первые сутки гибель животных не наблюдалась, но в течение 14 суток летальный исход был отмечен у 50% подопытных мышей (2 самца и 1 самка).

После введения в желудок животным препарата «Празицид®-комплекс» в дозе 0,5 г/кг массы тела общее состояние становилось угнетённое с выраженным снижением двигательной активности. К 14 дню эксперимента у животных, оставшихся в живых, наступило восстановление активности, тонуса скелетных мышц. Характер дыхательных движений стал ритмичный (без патологических изменений), шерстный покров сухой, гладкий, кожный покров – бледно-розовый, видимые слизистые оболочки – бледно-розовые, консистенция фекальных масс – мягкая. Температура тела в процессе измерения (каждые 7 дней) не выходила за пределы физиологической нормы (37 - 39°C).

В группе биологического контроля (интактные животные) общее состояние характеризовалось как удовлетворительное с сохранённой двигательной и исследовательской активностью.

Динамика массы тела выживших мышей представлена в таблице 1.

Масса экспериментальных животных в ходе проведения исследований в подопытной и контрольной группах возрастала линейно.

В ходе проведения исследований была установлена ЛД50 в концентрации 0,5 г/кг.

На основании полученных экспериментальных данных препарат «Празицид®-комплекс» следует отнести к 3 классу опасности, согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества».

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат «Празицид®-комплекс» в дозах 2,0; 3,5; 5,0; 6,5 г/кг вызывает летальный исход у 100% подопытных животных в течение суток.

В ходе проведения эксперимента была установлена ЛД50 в концентрации 0,5 г/кг, так как при введении препарата в дозе 0,5 г/кг массы тела в течение 14 суток летальный исход наблюдается у 50% подопытных мышей.

Согласно классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат «Празицид®-комплекс» – малотоксичное соединение (3-й класс опасности). Это позволяет сделать вывод, что данный препарат может быть использован для проведения клинических испытаний на животных.

Работа выполнена в рамках хоздоговора с ООО НПО «Апи-Сан» на тему: «Изучение

острой токсичности препарата «Празицид®-комплекс», исследования проведены с учетом биоэтики, согласно директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арисов, М.В. Изучение острой токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения «Инспектор Квадро» / М.В. Арисов, В.В. Артемов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. - 2018. - № 11. - С. 25–33.
2. Арисов, М.В. Переносимость препарата инспектор квадро собаками и кошками Арисов / М.В., Артемов В.В., Белых И.П. // Ветеринария. – 2018. - № 6. - С. 46-49.
3. ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: утв. Постановлением Госстандарта СССР от 10.03.1976. - М.: Издательство стандартиформ, 1976. – 7 с. - ISBN 5225042198.
4. Калининкова, Т.Б., Устойчивость к антигельминтным препаратам: проблема и пути ее решения / Т.Б. Калининкова, М.Х. Гайнутдинов, Р.Р. Шагидуллин // Ветеринарный врач. - 2018. - № 5. - С. 36-41.
5. Махватова, Н.В. Изучение переносимости повышенных доз препаратов для наружного применения на основе фипронила, празиквантела, моксидектина и пирипроксифена / Н.В. Махватова, Е.О. Качанова // Российский паразитологический журнал. - 2023. - Т. 17. - № 1. - С. 114-123.
6. Платонова, А. О. Современные Инсектоакарициды / А.О. Платонова, В.А. Авсеева // Аллея науки. - 2018. - Т. 6. - № 6 (22). - С. 411-413.
7. Приказ МСХ РФ от 06.03.2018 г. № 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.
8. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических лекарственных средств. 2-изд., перераб. и доп. Москва: ОАО "Издательство "Медицина", 2005. 832 с.
9. Ivermectin Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue/Egg Residue Profiles in Laying Hens / Laura Moreno, Paula Dominguez, Cristina Farias [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 2015. - Vol. 63. - № 47. - pp. 10327–10332.
10. Omura, S. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? / S. Omura, A. Crump // Trends in parasitology. – 2014. - Vol. 30. - № 9. - pp. 445–455.

Таблица 1.

Динамика массы тела выживших мышей после введения препарата «Празицид®-комплекс», (p<0,05)

Время наблюдения	Исследуемые группы мышей	
	Доза препарата – 0,5 г/кг (n=3)	Группа биологического контроля (интактные животные) (n=3)
До начала эксперимента	25,4±1,3	25,1±0,4
2-й день	25,2±1,7	25,4±0,5
7-й день	25,8±1,1	26,1±1,2
14-й день	26,6±1,0	26,8±1,1

## STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE DRUG «PRAZITSID®-COMPLEX»

Yuri E. Kuznetsov, Dr.Habil. in Veterinary Sciences, Docent, [orcid.org/0000-0001-9095-7049](https://orcid.org/0000-0001-9095-7049)  
Nadezhda A. Gavrilova, Dr.Habil. in Veterinary Sciences, professor, [orcid.org/0000-0001-5651-5976](https://orcid.org/0000-0001-5651-5976)  
Nadezhda V. Kuznetsova, Ph.D. of Veterinary Sciences, [orcid.org/0000-0002-3149-1557](https://orcid.org/0000-0002-3149-1557)  
Alexander M. Lunegov, Ph.D. of Veterinary Sciences, Docent, [orcid.org/0000-0003-4480-9488](https://orcid.org/0000-0003-4480-9488)  
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia

Preclinical testing of the new drug «Prazid®-complex», developed by LLC «Apisenna» (Russia, Moscow, Smolenskaya-Sennaya sq., 27, building 1A, apartment 74), containing 102 mg of praziquantel in 1 ml, 5 mg ivermectin, 100 mg of fipronil and excipients were carried out on non-linear laboratory mice purchased from the branch of the National Research Center «Kurchatov Institute» PNPI - PLZh «Rappolovo». The acute toxicity of the drug was determined according to GOST 32644-2014 and «Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances» (2005) on 6 mice (3 females and 3 males in each group). To determine the LD50 of the drug, five experimental groups of six animals each (3 males and 3 females) were formed from 30 mice. To calculate the parameters of acute toxicity, we used the method of determining LD50 using probit analysis according to Litchfield and Wilcoxon, which is based on taking into account the mortality of animals from administered doses of the drug under study. The hazard class of the drug was determined according to GOST 12.1.007-76. It was found that the drug «Prazicide®-complex» in doses of 2.0; 3.5; 5.0; 6.5 g/kg causes death in 100% of experimental animals within 24 hours.

When the drug is administered at a dose of 0.5 g/kg body weight for 14 days, death is observed in 50% of experimental mice. LD50 of the Prazitsid®-complex drug is 0.5 g/kg body weight. According to the classification (GOST 12.1.007-76), the drug «Prazid®-complex» should be classified as a low-toxic compound (hazard class 3) and used for clinical trials on animals.

**Key words:** anthelmintic, mice, toxicity, dosage, preclinical studies.

### REFERENCES

1. Arisov, M.V. Study of the acute toxicity of the drug for veterinary use “Inspector Quadro” / M.V. Arisov, V.V. Artemov // Veterinary, animal science and biotechnology. - 2018. - No. 11. - P. 25–33.
2. Arisov, M.V. Tolerance of the drug inspector quad by dogs and cats Arisov / M.V., Artemov V.V., Belykh I.P. // Veterinary medicine. – 2018. - No. 6. - P. 46-49.
3. GOST 12.1.007-76 Harmful substances. Classification and general safety requirements: approved. Decree of the USSR State Standard dated March 10, 1976. - M.: Standardinform Publishing House, 1976. – 7 p. - ISBN 5225042198.
4. Kalinnikova, T.B., Resistance to anthelmintic drugs: the problem and ways to solve it / T.B. Kalinnikova, M.Kh. Gainutdinov, R.R. Shagidullin // Veterinarian. - 2018. - No. 5. - P. 36-41.
5. Makhvatova, N.V. Study of the tolerability of increased doses of drugs for external use based on fipronil, praziquantel, moxidectin and pyriproxyfen / N.V. Makhvatova, E.O. Kachanova // Russian Journal of Parasitology. - 2023. - T. 17. - No. 1. - P. 114-123.
6. Platonova, A. O. Modern Insectoacaricides / A. O. Platonova, V.A. Avsevieva // Alley of Science. - 2018. - T. 6. - No. 6 (22). - pp. 411-413.
7. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation dated 03/06/2018 No. 101 “On approval of the rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical trial of a medicinal product for veterinary use, a study of the bioequivalence of a medicinal product for veterinary use.
8. Khabriev R.U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological drugs. 2 nd ed., revised. and additional Moscow: OJSC «Publishing House «Medicine», 2005. 832 p.
9. Ivermectin Pharmacokinetics, Metabolism and Tissue/Egg Residue Profiles in Laying Hens / Laura Moreno, Paula Dominguez, Cristina Farias [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 2015. - Vol. 63. - No. 47. - pp. 10327–10332.
10. Omura, S. Ivermectin: panacea for resource-poor communities? / S. Omura, A. Crump // Trends in parasitology. – 2014. - Vol. 30. - No. 9. - pp. 445–455.

УДК 615.849:615.014.2

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2023.4.131

## РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Понамарёв Владимир Сергеевич, [orcid.org/0000-0002-6852-3110](https://orcid.org/0000-0002-6852-3110)  
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия

### РЕФЕРАТ

В ветеринарной фармакологии радиофармпрепараты играют ключевую роль в диагностике и лечении различных заболеваний. Это специальные препараты, содержащие радиоактивные изотопы, которые обеспечивают высокую чувствительность и точность визуализации внутренних органов и тканей в рамках радионуклидной диагностики. В связи с этим, производство и применение радиофармпрепаратов требует строгого соблюдения определенных требований, которые обеспечивают безопасность и эффективность их использования.

Регулярный мониторинг и оценка безопасности применения радиофармацевтических препаратов в ветеринарии являются обязательными мерами для поддержания высокого уровня профессиональной помощи животным и защиты окружающей среды.

В статье рассмотрены основные нормативно-правовые документы, регламентирующие производство и использование радиофармацевтических препаратов.

В целом, требования к производству и применению радиофармпрепаратов направлены на обеспечение безопасности животных, персонала и окружающей среды, а также на гарантирование высокого качества и эффективности применяемых препаратов. Только строгое соблюдение всех требований поз-