

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРЕПАРАТА «РАТИОН»**Ятусевич И.А., Смаглей Т.Н., Михацкевич А.З.**УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

В работе приведены результаты исследований по изучению токсичности препарата «Ратион» на белых мышах, акарицидных свойств на изолированных клещах вида *Psoroptes cuniculi*, их личинках и яйцах, а также терапевтической эффективности на клинически больных псороптозом кроликах. В результате проведенных исследований было определено, что Ратион по степени токсичности относится ко 2-му классу опасности. Обладает выраженными инсектоакарицидными свойствами, что проявлялось гибелью паразитических клещей вида *Psoroptes cuniculi*, а также их личинок, но он малоэффективен против яиц данных паразитов. Ратион эффективен при псороптозе кроликов при двукратной обработке с интервалом в семь дней. **Ключевые слова:** Ратион, токсичность, псороптоз, клещи, кролики, мыши.

PHARMACO-TOXICOLOGICAL EVALUATION OF THE DRUG «RATION»**Yatusevich I.A., Smagley T.N., Mikhatskevich A.Z.**

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

The paper presents the results of studies on the toxicity of the drug «Ration» on white mice, acaricidal properties on isolated ticks of the *Psoroptes cuniculi* species, their larvae and eggs, as well as therapeutic efficacy on rabbits clinically ill with psoroptosis. As a result, it was determined that Ration belongs to the 2nd hazard class in terms of toxicity. It has pronounced insectoacaricidal properties, which was manifested by the death of parasitic mites of the *Psoroptes cuniculi* species, as well as their larvae, but is not very effective against the eggs of these parasites. Ration is effective in psoroptosis of rabbits with a double treatment with an interval of seven days. **Keywords:** Ration, toxicity, psoroptosis, mites, rabbits, mice.

Введение. В настоящее время проблема борьбы с эктопаразитами животных остается достаточно актуальной в нашей стране. Находясь на животных, членистоногие вызывают беспокойство, снижение молочной и мясной продуктивности, порчу шкур, шерсти, а также могут стать причиной гибели животных [1, 6]. Так, массовое паразитирование клещей у коров может привести к снижению надоев на 18-20 %, массы тела до 12 % [2]. Несмотря на то, что на сегодняшний день произведено большое количество препаратов, обладающих инсектоакарицидными свойствами, работа по изысканию новых противопаразитарных средств не прекращается. Во многом это связано с появлением резистентности у насекомых и клещей к некоторым соединениям, в результате чего заметно снижается эффективность используемого препарата. Помимо этого, возрастают и требования, которым должны соответствовать используемые средства: высокая инсектоакарицидная активность совместно с избирательностью действия, безвредность для теплокровных животных и работающего персонала, в том числе отсутствие отдаленных последствий, экологическая безопасность, экономичность и др. [3-5].

Для того чтобы повысить эффективность инсектоакарицидов, учеными разрабатываются препараты, представляющие собой комбинации веществ, принадлежащих к различным группам соединений, что расширяет спектр действия и повышает вероятность гибели паразита. Однако их применение становится оправданным при наличии в составе веществ, оказывающих синергидное действие, что обеспечивает усиление эффективности инсектоакарицидных компонентов или снижение их токсичности [6].

Перед тем, как новый инсектоакарицид пройдет регистрацию и будет внедрен на рынок ветеринарных препаратов, необходимо провести его токсикологическую оценку, которая является одним из основных и важнейших предупредительных мероприятий, способных снизить вероятность возникновения отрицательных последствий от применения.

Целью наших исследований было изучение токсических свойств препарата «Ратион» и изучение акарицидных свойств.

Материалы и методы исследований. Исследования по изучению токсичности проводились в лаборатории кафедры фармакологии и токсикологии УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». Изучение акарицидных свойств проводили в лаборатории и клинике кафедры паразитологии и инвазионных болезней животных.

Опыты проводили на белых мышах в соответствии с «Методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии» (Минск, 2007).

Ратион – эмульгирующийся концентрат, представляющий собой прозрачную жидкость от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

Ратион содержит 10 % циперметрина, 40 % этиона, 10 % пиперонил бутоксида и вспомогательные вещества.

Ратион является инсектоакарицидным средством кишечно-контактного действия. Компонеты препарата активны в отношении вшей, блох, власоедов, пухопероедов, кожеедов, мух, саркоптоидных и иксодовых клещей, других эктопаразитов животных.

Механизм действия препарата основан на комбинации трех активных соединений с синергидным эффектом. Два из них - инсектициды различного химического происхождения (пиретроид и фосфорорганическое соединение) и разного механизма действия.

Механизм действия циперметрина заключается в необратимой активации натриевых каналов мембран нервных клеток, деполяризации клеточных мембран и блокаде нервной проводимости, что приводит к нарушению двигательных рефлексов и в конечном итоге вызывает полный паралич и гибель членистоногих.

Механизм действия этиона связан с ингибированием холинэстеразы.

Пиперонила бутоксид не является инсектицидом. Он относится к «синергической» группе и действует, ингибируя гидролитические энзимы эстеразного типа, ответственные за метаболизм циперметрина на членистоногих, поэтому увеличивает токсичность (для насекомого) и обеспечивает необходимый эффект, снижая при этом устойчивость насекомых к инсектицидам. Синергический эффект оказывается также и по отношению к этиону.

Ратион обладает фотостабильностью, устойчивостью к гидролизу и стабильной эмульгацией, которая практически не разрушается, что позволяет использовать препарат более продолжительное время.

Изучение препарата «Ратион» проводили в несколько этапов:

- изучение «острой» токсичности фармакологического средства при внутрижелудочном введении;

- изучение местного раздражающего действия;

- определение эффективности в лабораторных условиях.

Изучение акарицидных свойств препарата проводили на изолированных клещах *Psoroptes cuniculi*, их личинках и яйцах. Для опытов использовали рабочую эмульсию препарата в разведении 1:1000 и 1:5000. Рабочей эмульсией пропитывали кружки фильтровальной бумаги, помещали их в бактериологические чашки и подсаживали изолированных клещей *Psoroptes cuniculi*. В следующей серии опытов на кружки фильтровальной бумаги помещали корочки, взятые от больных псороптозом кроликов, содержащие взрослых клещей, личинки и яйца паразитов, и обрабатывали их рабочей эмульсией препарата. За клещами и личинками вели постоянное наблюдение, отмечали сроки прекращения поступательных движений паразитов и их гибели. В контроле проводили обработку клещей водопроводной водой.

Для определения овоцидных свойств препарата бактериологические чашки с корочками обрабатывали рабочей эмульсией препарата, помещали в термостат при температуре 35 – 37°C и в течение 10 дней вели наблюдение.

Акарицидный эффект определяли по наступлению паралича клещей (потеря подвижности и отсутствие движений конечностями), а гибель – по прекращению движений хелицер и отсутствию реакции на тепло и механические раздражители (прикосновение препаративной иглой). Учитывали, что под воздействием препаратов чесоточные клещи могут терять подвижность, а через некоторое время ее восстанавливать. Наблюдение за действием препарата продолжали в течение 48 часов.

Для определения терапевтической эффективности препарата «Ратион» были сформированы 2 группы кроликов: опытная (8 животных) и контрольная (4 животных) с клиническими признаками псороптоза (диагноз был подтвержден лабораторно). Животных опытной группы обработали рабочей (1:1000) эмульсией препарата «Ратион». Животных контрольной группы обработкам не подвергали. Препарат наносили с помощью ватного тампона, смоченного в рабочей эмульсии, без удаления корочек из ушных раковин, двукратно с интервалом 7 дней.

Учет результатов опытов проводили на основании исследований соскобов из ушных раковин спустя 10 дней после повторной обработки.

Результаты исследований. Изучение острой токсичности препарата «Ратион» проводили на белых мышах массой 19 – 21 г. Для опытов были сформированы семь опытных групп и одна контрольная по 6 животных в каждой. Препарат вводили внутрижелудочно после 12-часовой голодной диеты.

Препарат вводили в дозах от 5,4 мг/кг до 5375 мг/кг по препарату. Мышам контрольной группы ввели 0,5 мл дистиллированной воды.

Наблюдение за подопытными животными вели в течение 14 дней.

Признаки отравления появились у подопытных животных через 10 – 15 минут после введения препарата и характеризовались временным возбуждением, сменившимся стойким угнетением, нарушением координации движения, нарушением ориентировки, повышенной потливостью, наблюдались тремор скелетной мускулатуры, судороги и параличи, т.е. у животных отмечается типичная картина отравления фосфорорганическими соединениями.

Гибель подопытных животных наблюдалась в течение от 40 – 50 минут (1-й, 2-й, 3-й групп), до суток (4-й и 5-й групп).

В дальнейшем у выживших животных состояние нормализовалось только через 8-12 суток после введения.

Мыши 7-й и 8-й групп были подвижными, реагировали на внешние раздражители, охотно принимали корм и воду.

Таким образом, ЛД₅₀ препарата «Ратион» при однократном оральном введении составляет 86,7 (83,9 ÷ 89,5) мг/кг.

Для изучения раздражающего действия препарата провели опыт на 12 кроликах, из которых сформировали три опытные и одну контрольную группу.

Животным первой опытной группы ежедневно в течение 5 дней наносили препарат в дозе 0,1 мл/кг массы кролика на предварительно выбритый участок кожи в области спины размером 4×5 см. Осмотр животных проводили в течение шести часов после каждого нанесения препарата «Ратион» и далее ежедневно в течение 14 дней.

Для изучения раздражающего действия препарата «Ратион» использовали метод конъюнктивальных проб. Для этого животным второй опытной группы однократно ввели 1 каплю препарата «Ратион» под верхнее веко кроликам, а третьей – разведенный препарат в соотношении 1: 1000. Второй глаз кроликов служил контролем. Учет реакции проводили спустя 5 минут, 30 минут, 1 час, 6 часов, 10 часов, 24 часа, 48 часов и 5 суток. Кроликам этих же групп в левый глаз глазной пипеткой наносили на конъюнктиву по 1 капле дистиллированной воды (контроль).

Животные четвертой группы (контрольной) находились под наблюдением, у них препарат не применяли.

За животными вели наблюдение в течение 14 дней.

В течение опыта выраженных изменений со стороны кожи и шерстного покрова у животных первой группы не выявлено, нарушений общего состояния и поведения животных не отмечено. Через 10 дней кожа начала покрываться равномерным шерстным покровом.

При изучении действия препарата «Ратион» на слизистые оболочки глаз у животных второй опытной группы были получены следующие результаты. Действие характеризовалось кратковременным смыканием глазной щели (15-20 мин.), гиперемией, проходящей через 24-48 часов.

Через 48 часов после нанесения препарата «Ратион» на конъюнктиву каких-либо изменений со стороны слизистой оболочки у подопытных животных второй группы не наблюдалось. Нарушений общего состояния подопытных животных данной группы не отмечено. Реакция на свет, роговичный рефлекс и рефлекс испуга были сохранены.

У животных третьей опытной группы изменений на слизистой оболочке глаза практически не было. Сразу после введения разведенного препарата отмечали сужение глазной щели, гиперемиию. Признаки исчезали в течение последующих 8-12 часов. Изменений со стороны общего состояния также не было.

У животных контрольной группы изменений общего состояния не наблюдалось.

В первой серии опытов на изолированных клещах *Psoroptes cuniculi* были получены следующие результаты.

При обработке рабочей эмульсией препарата «Ратион» (1:1000) уже на 25 минуте отмечали снижение двигательной активности паразитов. Через 30 - 35 минут двигательная активность восстанавливалась, а спустя 1 час наблюдалось активное движение. Гибель паразитов наступала в течение 12 часов после начала опыта.

При обработке рабочей эмульсией препарата «Ратион» (1:5000) значительного акарицидного эффекта не наблюдали.

В контроле все клещи остались живы и нарушений жизнедеятельности не отмечали.

Во второй серии опытов (влияние препарата «Ратион» на клещей, личинки и яйца паразитов) было установлено, что рабочая эмульсия препарата «Ратион» оказала достаточно выраженный акарицидный эффект. Снижение активности клещей наступала спустя 25 – 30 минут после начала опыта и восстанавливалась спустя 50 – 55 минут. Гибель клещей и личинок наблюдалась спустя 12 – 24 часа после начала опыта.

В третьей серии опытов изучили овоцидное действие препарата. Результаты опытов свидетельствуют о том, что препарат «Ратион» не оказывает достаточного влияния на яйца паразитов. При обработке корочек, взятых от больных псороптозом кроликов, содержащих клещей, личинки и яйца паразитов, рабочей эмульсией препарата (1:1000) установили, что те яйца, которые располагались на поверхности корочек, сморщились к 4-5-м суткам после начала опытов. Развития личинок из них не происходило. Те яйца паразитов, которые располагались в глубине, остались жизнеспособными. Из них на 7-е сутки происходил выход личинок паразитов.

Опыты по изучению терапевтической эффективности препарата «Ратион» в лабораторных условиях проводили на больных псороптозом кроликах.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что рабочая эмульсия препарата «Ратион» в разведении 1:1000 обладает достаточно выраженным терапевтическим эффектом.

Двукратная обработка больных псороптозом кроликов с интервалом 7 дней дала 100 %-ный терапевтический эффект.

У животных опытной группы уже к 3-му дню после первой обработки отмечали значительное уменьшение корочек, а также образование свежих грануляций на внутренней поверхности ушных раковин. В соскобах у трех из пяти животных обнаруживали мертвых клещей и их фрагменты. После повторной обработки спустя 3 дня ни клещей, ни личинок, ни яиц паразитов обнаружено не было, а спустя пять дней ушные раковины были полностью чистыми.

При исследовании соскобов от животных контрольной группы были обнаружены клещи, яйца и личинки паразитов на различных стадиях развития.

Во время опыта изменений в клиническом состоянии животных не отмечали.

Заключение. По классификации ГОСТ 12.1.007–76 по параметрам острой оральной токсичности препарат «Ратион» относится ко 2-му классу опасности (вещества высокоопасные).

При нанесении на кожу кроликов в течение пяти дней препарата «Ратион» изменений на коже, нарушений общего состояния и поведения животных не отмечалось.

При нанесении препарата «Ратион» на конъюнктиву кроликам отмечалось умеренно выраженное раздражающее действие. Нарушений общего состояния и поведения подопытных животных данной группы не отмечено.

Следовательно, препарат «Ратион» производства ООО «Рубикон-Агро» проявляет кратковременное раздражающее действие на конъюнктиву, не проявляет выраженного местного раздражающего действия на кожу.

Препарат «Ратион» обладает выраженными инсектоакарицидными свойствами, эффективен в отношении клещей и их личинок, но не оказывает действия на яйца паразитов и эффективен при псороптозе кроликов при двукратной обработке с интервалом 7 дней.

Литература.

1. Терапия и профилактика чесоточных болезней животных, защита их от эктопаразитов : методические рекомендации / А. И. Ятусевич, И. А. Ятусевич, С. И. Стасюкевич [и др.]. – Витебск : ВГАВМ, 2016. - 40 с.

2. Кузнецова, И. А. Экологическое обоснование применения препарата «Аверсект-2ВК» в борьбе с иксодовыми клещами - переносчиками пироплазмозов : автореф. дисс. ... канд. вет. наук : 03.00.19 / И. А. Кузнецова ; Всерос. научно-исслед. ин-т гельминтологии им. К.И. Скрябина. – Москва, 2006. – 24 с.

3. Сравнительный анализ эффективности новых средств и методов борьбы с иксодовыми клещами и личинками *W. Magnifica*, паразитирующими у овец и крупного рогатого скота / В. П. Толоконников, Т. У. Хасанов, О. А. Долгова, О. Р. Османова // Вестник АПК Ставрополя. – 2013. – № 1 (9). – С. 138-140.

4. Арахноэнтомозные болезни животных : монография / А. И. Ятусевич, В. М. Каплич, И. А. Ятусевич [и др.]; ред. А. И. Ятусевич. – Витебск : ВГАВМ, 2019. – 303 с.

5. Бондаренко, В. О. Новые инсектоакарицидные препараты: фармако-токсикологические свойства, стандартизация и методы утилизации: дисс. ... док. биол. наук : 16.00.04 / В. О. Бондаренко. – Москва, 2005. – 326 с.

6. Енгашев, С. В. Разработка и внедрение новых лекарственных форм ветеринарных препаратов для борьбы с паразитарными болезнями : автореф. дис. ... док. вет. наук : 03.00.19 / С. В. Енгашев ; Саратов. гос. аграр. ун-т им. Н. И. Вавилова. - Саратов, 2002. - 62 с.

7. Методические указания, по токсикологической оценке, химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии / НАН Беларуси, Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского; сост. А.Э. Высоцкий [и др.] – Минск, 2007. – 156 с.

Поступила в редакцию 06.03.2026.