

УДК: 619:616.513:582.28

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.3.180

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО АНТИМИКОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА

Мусин Р.Р. * – канд. ветеринар. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0009-0009-4538-2667); **Ганиев И.М.** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0000-0002-6171-5347); **Гайнуллин Р.Р.** – канд. биол. наук, ст. науч. сотр., зав. лабораторией ветеринарной биотехнологии (ORCID 0000-0002-7411-0005); **Тремасова А.М.** – д-р. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0000-0002-1706-134X); **Идиятов И.И.** – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0000-0001-9279-4001); **Ерошин А.И.** – науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0000-0002-3108-410X); **Шакирова Э.Р.** – мл. науч. сотр. лаборатории ветеринарной биотехнологии (ORCID 0009-0005-8877-4741).

ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной
и биологической безопасности»

* musinrifkat@mail.ru

Ключевые слова: дерматофитозы, острая токсичность, животные, антимикотический препарат, белые крысы, мыши

Keywords: dermatophytosis, acute toxicity, animals, antimycotic drug, white rats, mice

Поступила: 15.06.2025

Принята к публикации: 26.08.2025

Опубликована онлайн: 15.09.2025



РЕФЕРАТ

Проведение доклинических исследований является важным этапом для внедрения новых фармакологических препаратов в клиническую практику. Обязательным условием при этом остается проведение токсикологических исследований. В статье представлены результаты изучения параметров острой токсичности нового антимикотического препарата «Фунгикор». Опыты проведены на лабораторных нелинейных белых крысах и мышах. Исследовали острую токсичность препарата при внутрижелудочном, подкожном введениях и на кожном нанесении. Установлено, что диапазон доз препарата от 4000 до 10000 мг/кг массы тела для мышей и от 4000 до 12000 мг/кг массы тела для крыс при внутрижелудочном введении не приводил к гибели лабораторных животных. Показатели жизнедеятельности находились в пределах физиологической нормы и не отличались от значений контрольных животных. Максимальная переносимая доза (МПД) «Фунгикора» для мышей и крыс составила 10000 мг/кг и 12000 мг/кг массы тела соответственно. Подкожное введение в дозах от 4000 до 8000 мг/кг массы тела для мышей и от 4000 до 10000 мг/кг массы тела для крыс также не выявило негативного влияния препарата на общее состояние экспериментальных животных. Максимальная пере-

носимая доза при этом составила 8000 мг/кг и 10000 мг/кг массы тела соответственно. При исследовании накожной токсичности препарата в дозах от 1500 до 15000 мг/кг массы тела гибели подопытных мышей и крыс не отмечали. В связи с вышеизложенным, можно заключить, что препарат «Фунгикор» согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу опасности (вещества малоопасные).

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Зооантропонозные грибковые инфекции кожных покровов (дерматофитозы) являются распространенными заболеваниями среди домашних и сельскохозяйственных животных во многих странах и характеризуются поражением кожи и её придатков, воспалительными явлениями, обламыванием и выпадением шерсти. Снижение иммунитета является одним из факторов, способствующих возникновению болезни. Дерматофиты продуцируют протеолитические и кератолитические ферменты, благодаря чему могут проникать в роговой слой эпидермиса и его производные, вызывая их разрушение [1-4].

Возбудители дерматофитозов распространены повсеместно. Основным местом их обитания является почва [5, 6]. С ростом численности бездомных животных, являющихся основным источником возбудителя инфекции, возрастает и количество заболевших домашних и сельскохозяйственных животных.

Для лечения поверхностных грибковых инфекций (дерматофитозов) у животных разработано новое комплексное антимикотическое средство «Фунгикор». Эфирные масла, которые входят в состав препарата обладают антимикробными и противогрибковыми свойствами. Вспомогательные компоненты препарата оказывают дерматопротекторное и противовоспалительное действие.

Важным этапом доклинических исследований является изучение токсических свойств новых лекарственных средств [7-11]. Данное исследование позволяет определить степень безопасности препарата и класс токсичности.

Цель исследования – изучение острой токсичности нового противогрибкового препарата «Фунгикор».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

Исследования проводили на нелинейных белых крысах (живой массой от 180 до 220 г) и мышах (живой массой от 18 до 20 г) обоего пола, которых разделили на опытные и контрольные группы. На первом этапе экспериментов препарат «Фунгикор» вводили однократно внутрижелудочно (при помощи внутрижелудочного зонда) в дозах от 4000 до 24000 мг/кг массы тела животного.

Во второй фазе исследований препарат вводили однократно подкожно в диапазоне доз от 4000 до 22000 мг/кг массы тела.

Параметры острой накожной токсичности изучали путем однократного нанесения «Фунгикора» на предварительно выстриженные участки боковой поверхности туловища животных в дозах от 1500 до 15000 мг/кг массы тела.

Для животных контрольных групп использовали дистиллированную воду.

За всеми группами опытных и контрольных животных наблюдали в течение 14 суток [12].

Класс опасности (токсичности) разработанного средства определяли с учетом классификации токсичности по И. В. Березовской и И. В. Саноцкого [13, 14] и в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [15].

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel. Достоверными считали различия сравниваемых показателей при 95 % доверительной вероятности ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Случаев гибели при однократном внутрижелудочном введении препарата мышам в дозах от 4000 до 10000 мг/кг массы тела и крысам от 4000 до 12000 мг/кг массы тела отмечено не было. Физиологическое состояние данных групп животных было в пределах нормы. При патологоанатомическом вскрытии изменений во внутренних органах отмечено не

было.

Дальнейшее повышение дозы «Фунгикора» от 10000 до 20000 мг/кг массы тела для мышей и от 12000 до 24000 мг/кг массы тела для крыс приводило к общему угнетению, животные становились вялыми, аппетит снижался. Наблюдали гибель некоторых животных через 2-3 суток.

У павших животных отмечали харак-

терные изменения: слизистая желудка была гиперемирована, в печени и почках обнаружено умеренное кровенаполнение и незначительное увеличение их размеров.

Максимальная переносимая доза (МПД) препарата для мышей составила 10000 мг/кг, ЛД₁₆ – 12107 мг/кг, ЛД₅₀ – 14826 мг/кг, ЛД₈₄ – 18156 мг/кг, ЛД₁₀₀ – 20000 мг/кг (рисунок 1, таблица 1).

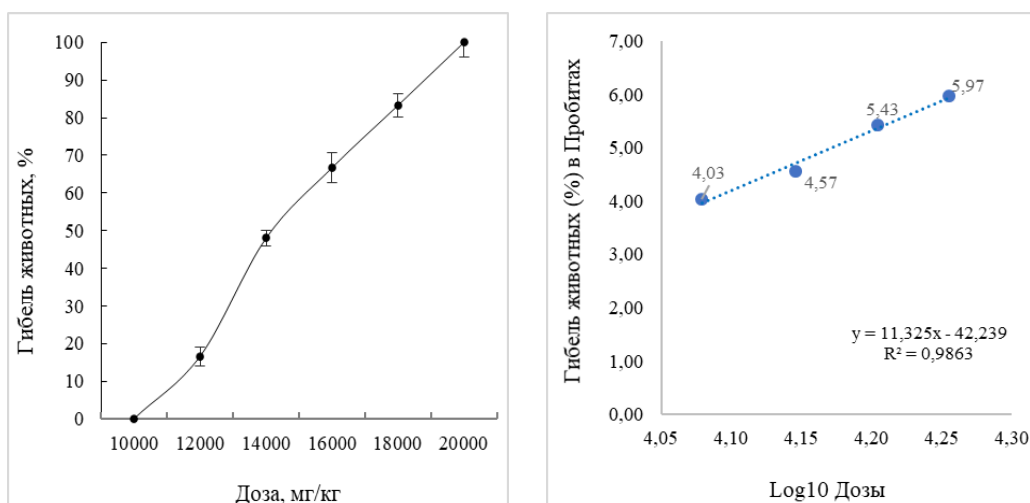


Рисунок 1 – Кривые острой токсичности препарата «Фунгикор» для мышей при внутрижелудочном введении.

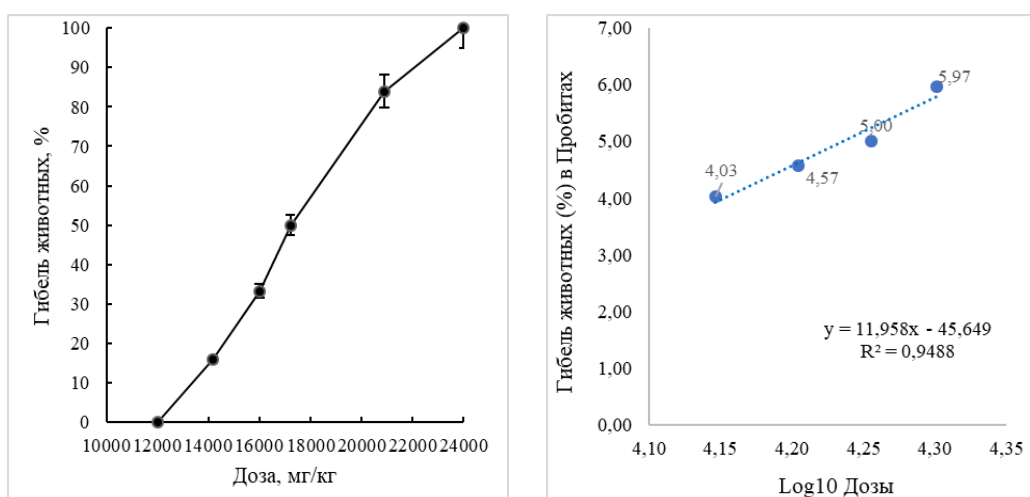


Рисунок 2 – Кривые острой токсичности препарата «Фунгикор» для крыс при внутрижелудочном введении.

Таблица 1 – Показатели острой токсичности препарата «Фунгикор» при внутрижелудочном введении лабораторным животным

Вид животных	Показатели токсичности, мг/кг				
	МПД	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
Мыши	10000±206,1	12107±194,2	14826±365,3	18156±374,3	20000±412,3
Крысы	12000±247,4	14189±292,5	17218±384,9	20893±430,7	24000±494,8

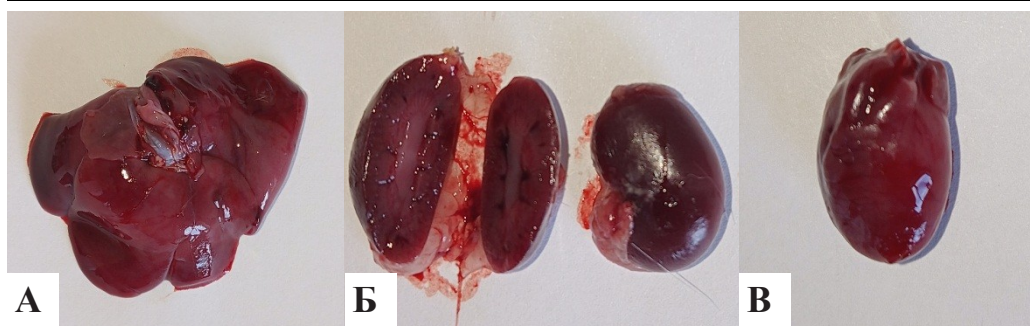


Рисунок 3 – Внутренние органы крысы при внутрижелудочном введении препарата «Фунгикор» в максимальной переносимой дозе 12000 мг/кг массы тела. а – печень; б – почки; в – сердце.

Определение значений токсических доз после однократного внутрижелудочного введения препарата крысам показало, что МПД составила 12000 мг/кг, ЛД₁₆ – 14189 мг/кг, ЛД₅₀ – 17218 мг/кг, ЛД₈₄ – 20893 мг/кг, ЛД₁₀₀ – 24000 мг/кг (рисунок 2, таблица 1). Далее было проведено изучение острой токсичности «Фунгикора» при подкожном введении. Препарат вводили мышам и крысам в диапазоне доз от 4000 до 22000 мг/кг массы тела животного (рисунки 4, 5).

При этом было установлено, что «Фунгикор» в дозах от 4000 до 8000 мг/кг массы тела (мышам) и от 4000 до 10000 мг/кг массы тела (крысам) не оказывал негативного воздействия. Состояние животных было удовлетворительным. При вскрытии патологоанатомических изменений во внутренних органах не отмечено (рисунок 6).

Однако при более высоких дозах препарата (от 8000 до 16000 мг/кг для мышей и от 10000 до 20000 мг/кг для крыс) характер интоксикации животных был идентичен картине отравления их при

внутрижелудочном введении средства. Наблюдалась гибель животных.

Параметры токсичности «Фунгикора» при подкожном введении мышам составили: МПД – 8000 мг/кг; ЛД₁₆ – 9720 мг/кг; ЛД₅₀ – 12461 мг/кг; ЛД₈₄ – 15975 мг/кг; ЛД₁₀₀ – 18000 мг/кг.

При подкожном введении крысам показатели токсичности препарата составили: МПД – 10000 мг/кг; ЛД₁₆ – 10308 мг/кг; ЛД₅₀ – 13815 мг/кг; ЛД₈₄ – 18513 мг/кг; ЛД₁₀₀ – 22000 мг/кг (таблица 2).

При накожном нанесении испытуемого препарата в дозах от 1500 до 15000 мг/кг массы тела было выявлено, что основные показатели жизнедеятельности опытных животных находились в пределах физиологической нормы. Общее состояние было удовлетворительным, физиологические параметры организма не отличались от значений животных контрольной группы. Определить параметры токсичности препарата при накожном нанесении не представлялось возможным, так как в исследуемых дозах гибели лабораторных животных не отмечали.

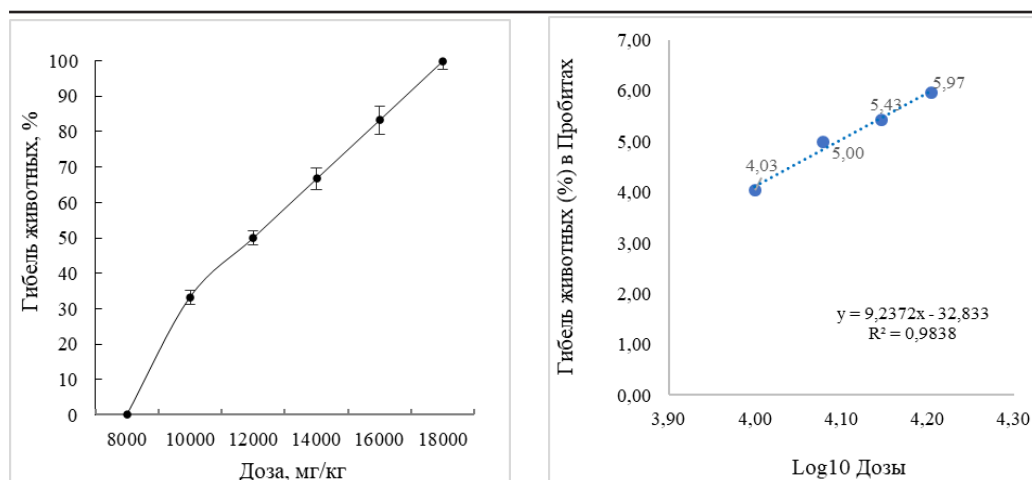


Рисунок 4 – Кривые острой токсичности препарата «Фунгикор» для мышей при подкожном введении.

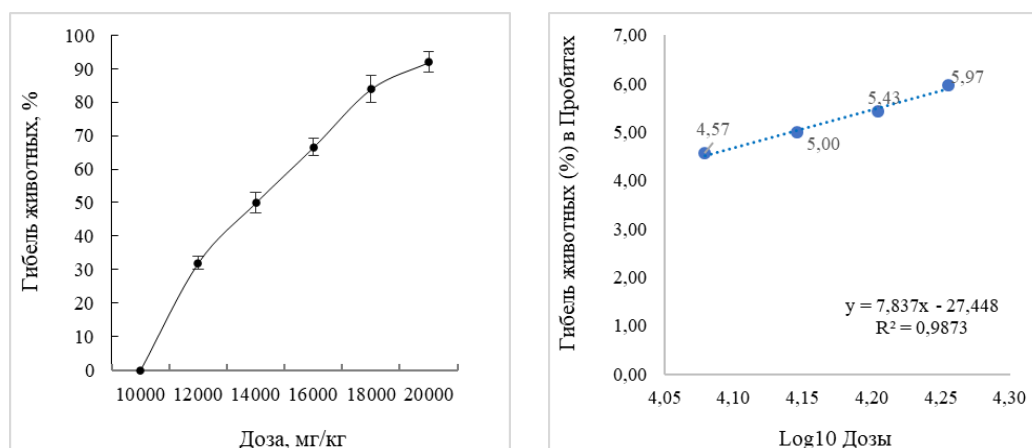


Рисунок 5 – Кривые острой токсичности препарата «Фунгикор» для крыс при подкожном введении.

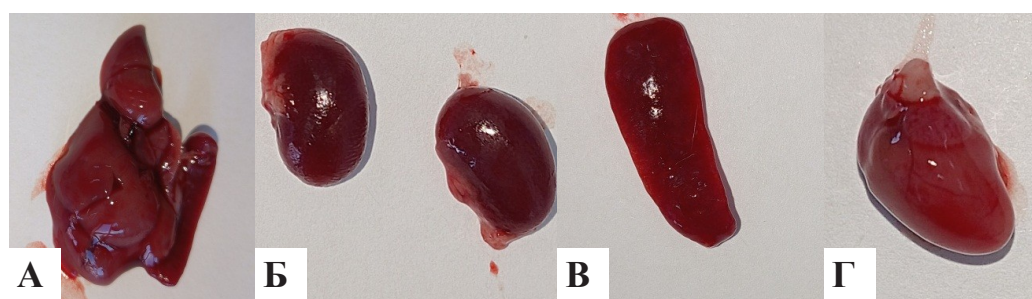


Рисунок 6 – Внутренние органы крысы при подкожном введении препарата «Фунгикор» в максимальной переносимой дозе 10000 мг/кг массы тела
а – печень; б – почки; в – селезенка; г – сердце.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Результаты изучения параметров острой токсичности показали, что разработанный препарат «Фунгикор» не обладает токсичностью и, согласно ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация и общие требования безопасности» по параметрам острой токсичности относится к 4-й категории опасности (вещества малоопасные).

STUDY OF ACUTE TOXICITY OF A COMPLEX ANTIMYCOTIC DRUG

Musin R.R. * – Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0009-0009-4538-2667); **Ganiev I.M.** – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0000-0002-6171-5347); **Gainullin R.R.** – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0000-0002-7411-0005); **Tremasova A.M.** – Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0000-0002-1706-134X); **Idiyatov I.I.** – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0000-0001-9279-4001); **Eroshin A.I.** – Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0000-0002-3108-410X); **Shakirova E.R.** – Junior Researcher at the Laboratory of Veterinary Biotechnology (ORCID 0009-0005-8877-4741).

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety

* musinrifkat@mail.ru

ABSTRACT

Conducting preclinical studies is an important stage for the introduction of new pharmacological drugs into clinical practice. A prerequisite for this is to conduct toxicological studies. The article presents the results of studying the parameters of acute toxicity of the new antimycotic drug "Fungicor". The experiments were conducted on laboratory nonlinear white rats and

mice. The acute toxicity of the drug was studied with intragastric, subcutaneous and subcutaneous administration. It was found that the dose range of the drug from 4000 to 10000 mg / kg body weight for mice and from 4000 to 12000 mg / kg body weight for rats with intragastric administration did not lead to the death of laboratory animals. The vital signs were within the physiological norm and did not differ from the values of the control animals. The maximum tolerated dose (MTD) of "Fungicor" for mice and rats was 10,000 mg/kg and 12,000 mg/kg body weight, respectively. Subcutaneous administration in doses from 4000 to 8000 mg / kg body weight for mice and from 4000 to 10000 mg / kg body weight for rats also did not reveal a negative effect of the drug on the general condition of experimental animals. The maximum tolerated dose was 8000 mg/kg and 10000 mg/kg, respectively. When studying the cutaneous toxicity of the drug in doses from 1500 to 15000 mg / kg of body weight, the death of experimental mice and rats was not noted. In connection with the above, it can be concluded that the drug "Fungicor" according to GOST 12.1.007-76 belongs to hazard class IV (low-risk substances).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ханис, А. Ю. Трихофития крупного рогатого скота / А. Ю. Ханис, А. М. Гафурова // Успехи медицинской микологии. – 2019. – Т. 20 – С.699-705.
2. Мусин, Р. Р. Бессимптомное микозительство как потенциальный риск дерматофитозов / Р. Р. Мусин, Рин. С. Мухаммадиев, В. Ю. Титова [и др.] // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2022. – № 12 (218). – С. 104-109.
3. Мухаммадиев, Рин. С. Изучение антимикотической активности веществ в отношении дерматофитов рода *Microsporum* / Рин. С. Мухаммадиев, Р. Р. Мусин, Титова В. Ю. [и др.] // Ветеринарный врач. – 2023. – № 2. – С. 23–27. DOI: 10.33632/1998-698X_2023_2_23.
4. Segal, E. Human and zoonotic dermatophytes: epidemiological aspects / E. Segal,

- D. Elad // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 71–92.
5. Takatori, K. Isolation of *Trichophyton verrucosum* from lesional and non-lesional skin in calves / K. Takatori, A. Takahashi, S. Kawai // *J. Vet. Med. Sci.* – 1993. – Vol. 55 (2). – P. 343–344.
6. Иванова, Л. В. Резистентность грибов-патогенов к антимикотикам / Л. В. Иванова, Е. П. Баранцевич, Е. В. Шляхто // *Проблемы медицинской микологии*. – 2011. – Т. 13. – № 1. – С. 14–17.
7. Мусин, Р.Р. Оценка эмбриотоксического и тератогенного действия нового комплексного антимикотического препарата / Р.Р. Мусин, И.М. Ганиев, А.М. Трemasова, И.И. Идиятов, А.И. Ерошин, Э.Р. Шакирова // *Международный вестник ветеринарии*. 2024. – № 4. – С. 100–106.
8. Ерошин, А. И. Изучение эмбриотоксического действия препарата «Эндосептам» / А. И. Ерошин, А. М. Трemasова, В. В. Бирюля [и др.] // *Международный вестник ветеринарии*. – 2024. – № 2. – С. 88–94. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.88.
9. Мусин, Р. Р. Оценка острой накожной токсичности антимикотического средства / Р. Р. Мусин, Рин. С. Мухаммадиев, И. М. Ганиев [и др.] // *Инновационные решения актуальных вопросов биологической и токсикологической безопасности: Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Казань. – 2023. – С. 286–290.*
10. Мишина, Н. Н. Исследование острой токсичности кормовой добавки «Комплисорбин» на белых крысах / Н. Н. Мишина, Э. И. Семенов, Д. В. Алеев [и др.] // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. – 2024. – № 1 (53). – С. 99–106.
11. Определение острой токсичности силосной кормовой добавки микробиологического происхождения / А.И. Ерошин, И.И. Идиятов, А.М. Трemasова // *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2023. – Т. 253, № 1. – С. 93–97.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А. Н. Миронова. М.: Гриф и К. 2012. – 944 с.
13. Березовская, И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // *Хим. фарм. журн.* – 2003. – Т. 37. – № 3. С. 32–34.
14. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / под ред. И. В. Саноцко-го. М.: Медицина. – 1970. – С. 343.
15. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Стандартинформ. – 1977. – 7 с.

REFERENCES

1. Khanis, A. Y. Trichophytosis of cattle / A. Y. Khanis, A.M. Gafurova // *Successes of medical mycology*. – 2019. – Vol. 20 – P. 699–705. (In Russ.)
2. Musin, R. R. Asymptomatic mycosis as a potential risk of dermatophytosis / R. R. Musin, R. S. Mukhammadiev, V. Y. Titova [et al.] // *Bulletin of the Altai State Agrarian University*. – 2022. – № 12 (218). – P. 104–109. (In Russ.)
3. The study of the antimycotic activity of substances against dermatophytes of the genus *Microsporum* / Rin. S. Mukhammadiev, R. R. Musin, V. Yu. Titova [et al.] // *Veterinarian*. – 2023. – No 2. – P. 23–27. DOI: 10.33632/1998-698X_2023_2_23. (In Russ.)
4. Segal, E. Human and zoonotic dermatophytoses: epidemiological aspects / E. Segal, D. Elad // *Frontiers in Microbiology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 71–92.
5. Takatori, K. Isolation of *Trichophyton verrucosum* from lesional and non-lesional skin in calves / K. Takatori, A. Takahashi, S. Kawai // *J. Vet. Med. Sci.* – 1993. – Vol. 55 (2). – P. 343–344.
6. Ivanova, L. V. The resistance of fungal pathogens to antibiotics / L. V. Ivanova, E. P. Barantsevich, E. V. Shlyakhto // *Problems of medical mycology*. – 2011. – Vol. 13. – No. 1. – P. 14–17. (In Russ.)

-
7. Musin, R.R. Evaluation of the embryotoxic and teratogenic effects of a new complex antimycotic drug / R.R. Musin, I.M. Ganiev, A.M. Tremasova, I.I. Idiatov, A.I. Eroshin, E.R. Shakirova / *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2024.- No. 4. – P. 100-106. (In Russ.)
8. The study of the embryotoxic effect of the drug "Endoseptam" / A. I. Eroshin, A. M. Tremasova, V. V. Birulya [et al.] // *International Journal of Veterinary Medicine*. – 2024. – No. 2. – P. 88-94. – DOI: 10.52419/issn 2072-2419.2024.2.88. (In Russ.)
9. Musin, R. R. Assessment of acute cutaneous toxicity of an antimycotic agent / R. R. Musin, R. S. Mukhammadiev, I. M. Ganiev [et al.] // *Innovative solutions to topical issues of biological and toxicological safety: Proceedings of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Kazan. – 2023. – P. 286-290. (In Russ.)*
10. Mishina, N. N. Study of acute toxicity of the feed additive "Complisorbin" on white rats / N. N. Mishina, E. I. Semenov, D. V. Aleev [et al.] // *Bulletin of Omsk State Agrarian University*. – 2024. – № 1 (53). – P. 99-106. (In Russ.)
11. Determination of acute toxicity of a silage feed additive of microbiological origin / A. I. Eroshin, I. I. Idiyatov, A.M. Tremasova // *Scientific notes of the Bauman Kazan State Academy of Veterinary Medicine*. – 2023. –Vol. 253, Iss. 1. – P. 93–97. (In Russ.)
12. Mironov, A. N. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part one. / A. N. Mironov – M. : Vulture and K, 2012. – 944 p. (In Russ.)
13. Berezovskaya, I. V. Classification of chemicals by parameters of acute toxicity with parenteral methods of administration // *Chemical-pharm. Journal*, 2003, Vol. 37, № 3. – P. 32-34. (In Russ.)
14. Methods for determining the toxicity and danger of chemicals (toxicometry) / Edited by I. V. Sanotsky, Moscow: Medicine, 1970, p. 343. (In Russ.)
15. GOST 12.1.007-76. A system of occupational safety standards. Harmful substances. Classification and general safety requirements. Moscow: Standartinform, 1977. – 7 p. (In Russ.)