

Пути повышения эффективности педикулицидов и зоошампуней при использовании инсектицидных субстанций

Носикова Л. А.^{1,2}, Кочетов А. Н.^{1,2}, Хряпин Р. А.³

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова), 119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, 86.

²ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина (ИФХЭ) РАН, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., 31,

³ГУП Московский городской центр дезинфекции (Испытательный лабораторный центр), 129348, Россия, г. Москва, Ярославское ш., 9

Ассортимент инсектицидных субстанций пиретроидного ряда (перметрин, *d*-фенотрин) и ФОС (фентион, малатион), используемых для борьбы с кровососущими эктопаразитами животных и человека, дополняется различными композициями природного и синтетического происхождения (маслами, экстрактами). Находят применение и другие химические вещества с не установленным полностью механизмом действия (1,2-октандиол и бензилбензоат). Инсектицидные субстанции в составах педикулицидов используются десятки лет, что привело к резистентности целевых объектов. В работе продемонстрированы аналитические возможности проведения мониторинга сырья и продукции и рассмотрены аспекты увеличения активности субстанции (на примере перметрина) за счет выбора сырья с максимальными значениями эффективности по данным биологических испытаний технических продуктов. Использование максимально активных инсектицидных субстанций позволит, не меняя рецептуры и не предпринимая усилий по корректировке документации, попытаться преодолеть барьер резистентности. При рассмотрении аналитических подходов предложены способы проведения хроматографического (ГЖХ и ОФ ВЭЖХ) определения влияющих на биологическую эффективность структур инсектицидных субстанций с использованием доступного широкому кругу исследователей аналитического оборудования, показаны преимущества и недостатки хроматографических методов для проведения подобных исследований.

Ключевые слова: перметрин, *цис*-перметрин, *транс*-перметрин, активность изомеров, инсектициды, *d*-фенотрин, фентион, малатион, педикулицид, зоошампунь, ГЖХ, ОФ ВЭЖХ, субстанция, pest control.

Введение

В настоящее время наблюдается уход от использования против вшей и блох субстанций на основе традиционных инсектицидов (пиретроиды и ФОСы) в сторону химических соединений с не до конца понятным и детально изученным механизмом воздействия как на целевые объекты, так и на защищаемые организмы. В качестве примера можно привести 1,2-октандиол и бензилбензоат [1], которые потенциально могут представлять опасность для защищаемых организмов, а также вводимые в препараты ингредиенты, расширяющие спектр действия конечной препаративной формы (природные масла, экстракты), и химические синтетические вещества, обеспечивающие моющее действие. Не секрет, что действие на кожу различных композиций иногда приводит к аллергическим реакциям, и это вносит дополнительные сложности при осуществлении в лаборатории исследований, моделирующих реальное воздействие [2, 3]. Такие аспекты важно учитывать при

разработке рецептур новых средств.

Вполне вероятно, что производитель в попытке пойти по пути уменьшения затрат на производство отойдет от дорогостоящих, но проверенных временем моющих композиций в сторону более бюджетных или логистически доступных в настоящий момент решений. Возможно, кто-то предпочтет использовать старую рецептуру под новое действующее вещество (или композиции субстанций), что, скорее всего, приведет к расслаиванию или низкой растворимости действующих веществ в конечной рецептуре. Именно последнее обстоятельство может подтолкнуть производителя принять предложения некоторых R&D-центров (research and development) и инжиниринговых фирм, предлагающих готовые «универсальные» рецептуры шампуней под любые задачи. Но введением раствора инсектицида в органическом растворителе в готовую основу бытового шампуня сложно добиться высокой однородности и стабильности конечной композиции. Очевидно, что инсектицидная субстанция

должна добавляться на одной из стадий в процессе приготовления моющей основы, при этом субстанция должна растворяться в поверхностно активных ингредиентах композиции, а не в органическом растворителе, иначе стабильность и однородность подобной рецептуры будет вызывать вопросы.

Спецификой использования в составах педикулицидных композиций инсектицидных субстанций является их относительно высокая токсичность и возможность развития побочных эффектов от органических производных по отношению к человеку и животным. Вследствие этого не всегда возможно использовать любые доступные действующие вещества, применяемые в практике pest control. Это заставляет рассматривать вероятный путь развития данных композиций скорее в эволюционной плоскости (модернизации уже использующихся субстанций). Перметрин традиционно считается самым низко-токсичным производным пиретроидных инсектицидов, что предопределило его повсеместное использование с 70-х годов прошлого века вплоть до настоящего времени [1]. Для преодоления резистентности к перметрину, который применяется уже долгое время, одной из вынужденных мер стало использование более токсичных производных ряда ФОСов (фентион, карбафос).

Стоит отметить, что проблемы для педикулицидных средств человека и зоошампуней для домашних питомцев схожи и находятся в тренде современных тенденций развития дезинфектологии. Многочисленные исследования демонстрируют высокие уровни резистентности вшей к используемым в настоящее время препаратам на перметрине [1, 4–9].

Мы попытались рассмотреть вопрос повышения эффективности композиций «консервативного» состава через призму возможностей модернизации исходных субстанций с привлечением методов биоконтроля.

Материалы и методы

При проведении исследований изучались следующие технические субстанции китайского производства: перметрин, фентион, *d*-фенотрин, малатион, с паспортным содержанием действующего вещества более 96%.

Использовали следующие реагенты и сольвенты: изопропанол (х. ч., ГОСТ 18300-87), хлороформ (х. ч., ТУ 6-09-06-4263), уксусная кислота (х. ч., ГОСТ 61-75), вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72); ацетонитрил и этанол (для ВЭЖХ, Panreac, Испания) использовались без предварительной очистки.

Проведение ВЭЖХ в сочетании с УФ-детектированием осуществляли на хроматографе Waters 490 (Waters Ltd., Watford, UK), оснащенном насосом Altex модели 110A, инжектором Rheodyne с объемом петли 20 мкл, УФ-детектором модели 490 с переменной длиной волны. Использовали колонку из нержавеющей стали: (4,6×150 мм), заполненную Reprosil ODS-A, зернением 5 мкм

(«Элсико», Россия) и «Сепарон SGX C18 Супер» (RP-S), зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза предварительно дегазировалась при помощи ультразвуковой установки, скорость потока при элюировании 0,5 мл/мин, соотношение компонентов указано в подписи к табл. 1. Детектирование осуществляли при 280 нм (температура комнатная). Запись хроматограмм проводили с помощью программы «Мультихром» (Ampersand Ltd. версия 1.52i, Россия).

Газохроматографические исследования проводили, используя аналитический газовый хроматограф «Кристалл 5000.2» (ЗАО «Хроматек», Россия), снабженный пламенно-ионизационным детектором, капиллярной колонкой CR-5 (30 м, внутренний диаметр 0,32 мм, толщина слоя неподвижной фазы 0,5 мкм). Условия хроматографирования представлены в табл. 1.

В процессе работы готовили премиксы анализируемых субстанций в хлороформе с концентрациями 5–10 мг/см³. Разбавлением премиксов изопропанолом до концентраций 0,10–0,30 мг/см³ удалось получить стабильные рабочие растворы (хранение 3 месяца в холодильнике T = 2–6 °C) для аналитического определения методом ОФ ВЭЖХ с широким охватом полярностей подвижной фазы.

В процессе исследования оценивали содержание действующих веществ в композициях, прошедших обязательную государственную регистрацию: шампунь «Веда» (ЗАО ЭПЦ «Дезинфекционист», Россия), «КиСка – зоошампунь инсектицидный» (ООО НПЦ «Корвет», Россия), шампунь Parasidose (GilbertLaboratoires, Франция) и инсектицидное средство «Форсайт-антивошь» (ООО «Алина Нова Проф», Россия).

Пробоподготовка для шампуней была проведена в двух вариантах: в изопропиловом спирте и водно-изопропанольной среде, по аналогии с анализом микрокапсулированных инсектицидных композиций [10, 11]. При этом после приготовления раствора средства несколько раз чередовались стадии экстракционного извлечения при помощи магнитной мешалки и ультразвуковой обработки на установке «Кристалл-2,5» (ОАО «ОКТБ Кристалл», Россия), после чего экстракт отфильтровывали через бумажный фильтр (белая лента) и хроматографировали.

Проведение испытаний различных субстанций методами биоконтроля осуществлялось на первом этапе, исходя из поиска концентрации спиртового раствора субстанции, вызывающей не 100%-ю летальность подопытных организмов [12]. Испытания проводились на чувствительной к инсектицидам лабораторной культуре рыжих тараканов (*Blattella germanica* L.), воспроизводящейся в условиях инсектария более 20 лет без воздействия инсектицидных веществ. Для определения острого действия при найденном значении концентрации [13]

Таблица 1

Условия хроматографирования и примерные времена удерживания субстанций в проанализированных композициях

Метод ГЖХ		CAS Number	Метод ОФ ВЭЖХ	
Условия	$t_{уд}$, мин		$t_{уд}$, мин	Условия
<p>Условия программирования термостата: 220 °С (2 мин) – до 270 °С (со скоростью 10 °С/мин) – изотерма 270 °С (23 мин); $T_{исп}$ = 250 °С (деление потока 1:80); $T_{детект}$ = 280 °С; $P(N_2)$ = 75 кПа, $V(N_2)$ = 20 см³/мин, $V(воздух)$ = 200 см³/мин, $V(сбросной)$ = 100 см³/мин; объем пробы = 1 мкл</p>	14.3–14.6 (<i>транс</i> -)	Перметрин [52645-53-1]	12.2* 36** 45-51*** (<i>цис</i> -)	* Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), условия термостата: 22±2 °С; длина волны детектора = 280 нм; объем пробы = 20 мкл; подвижная фаза CH ₃ CN : H ₂ O : CH ₃ COOH (80:20:1); λ = 280 нм, скорость элюирования = 0.5 мл/мин (изократический режим)
	14.7–15.1 (<i>цис</i> -)		14.2* 42** 53-60*** (<i>транс</i> -)	
	11.3	<i>d</i> -Фенотрин [26046-85-5]	39** 49-55***	** Сепарон SGX C18 Супер (RP-S), условия термостата: 22±2 °С; длина волны детектора = 280 нм; объем пробы = 20 мкл; подвижная фаза CH ₃ CN:H ₂ O:CH ₃ COOH (70:30:1); λ = 280 нм, скорость элюирования = 0.5 мл/мин (изократический режим)
	5.5	Карбафос (малатион) [121-75-5]	6.9***	
	5.8	Фентион [55-38-9]	9.9*	*** Reprosil ODS-A, условия термостата: 22±2 °С; длина волны детектора = 280 нм; объем пробы = 20 мкл; подвижная фаза CH ₃ CN : H ₂ O : CH ₃ COOH (80:20:1); λ = 280 нм, скорость элюирования = 0.5 мл/мин (изократический режим)

на переднегрудь рыжих тараканов наносили топикально микрошприцем для хроматографии с тупой иглой растворы 0,12 мг/см³ (0,012%) перметрина в этиловом спирте. Для опыта были использованы взрослые самцы и самки рыжих тараканов, взятые в равных количествах, в четырех повторностях, по 10 экземпляров в каждой повторности (по 5 самцов и 5 самок соответственно). Контроль за состоянием насекомых и учет их гибели проводили через 24 часа после нанесения.

Результаты и их обсуждение

Перметрин имеет два хиральных центра, поэтому состоит из набора четырех оптических энантиомеров [15]. Хотя субстанция была синтезирована давно, до сих пор методы синтеза модифицируются в попытке разработать более доступный способ получения, обеспечивающий обогащение максимально активными изомерами [16–18]. Задача разделения всех четырех оптических изомеров ранее успешно была решена методами ГЖХ [19] и ВЭЖХ [20–22] с привлечением хиральных стационарных фаз. Данный подход является

безальтернативным, но дорогостоящим и малопривлекательным для практики [15]. Гораздо привлекательнее по данным хроматографического анализа с использованием доступных универсальных стационарных фаз получить информацию об изомерном составе и сделать вывод относительно эффективности субстанций разных производителей/поставщиков. Ранее возможность хроматографического мониторинга субстанций с идентификацией изомерного состава перметрина нами была показана как с привлечением методов ВЭЖХ [15, 23, 24], так и ГЖХ [10, 11]. Была продемонстрирована возможность определять изомерный состав двух групп изомеров перметрина *цис*- и *транс*- – без полного разделения всех четырех оптических изомерных форм; однако не было продемонстрировано различия в их биологической активности.

В ходе настоящего исследования нами были проанализированы субстанции различных производителей, содержащих следующие изомерные составы *цис*- / *транс*-: 34/66, 51/50, 52/48, 55/45, 57/43, 77/23. Как видно из представленного ряда, анализ изомерного состава

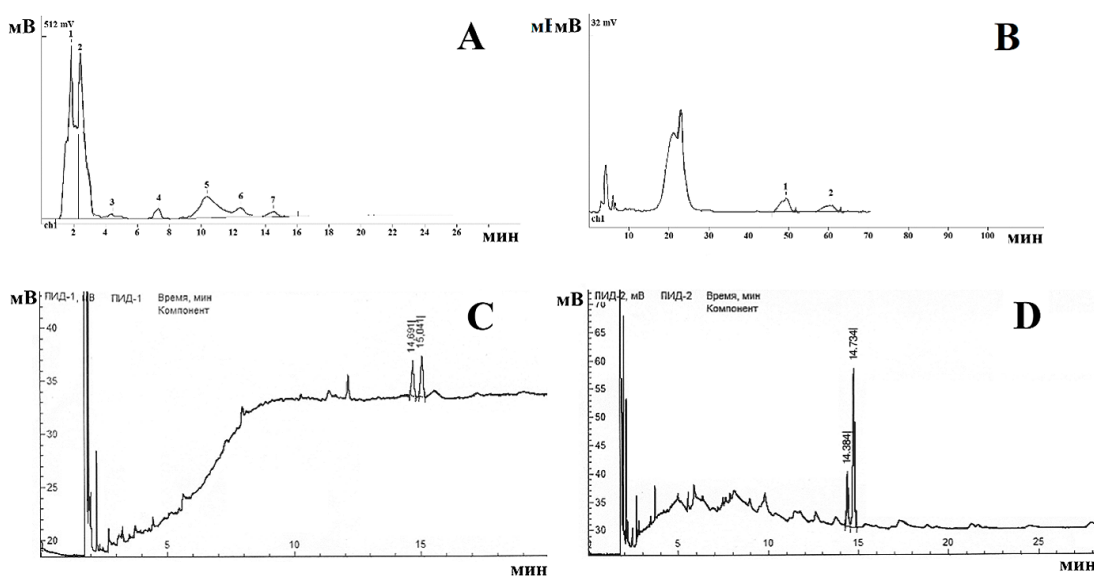


Рис. 1. Хроматограммы композиций

А – «Веда» (ЗАО ЭПЦ «Дезинфекционист», Россия); 4,0%-й раствор в изопропанол. ОФ ВЭЖХ. (6,7 –перметрин). Колонка 4,6×150 мм «Сепарон SGX C18 Супер (RP-S)», зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза ацетонитрил : вода : уксусная кислота (80:20:1).

В – «Веда» (ЗАО ЭПЦ «Дезинфекционист», Россия); 4,0%-й раствор в смеси (80:20) изопропанол : вода. ОФ ВЭЖХ. (1,2 –перметрин *цис*-/*транс*-, соответственно). Колонка 4,6×150 мм «Reposil ODS-A», зернение 5 мкм («Элси-ко», Россия). Подвижная фаза ацетонитрил : вода : уксусная кислота (70:30:1).

С – «Веда» (ЗАО ЭПЦ «Дезинфекционист», Россия); 4,0%-й раствор в изопропанол. ГЖХ. (14,6 и 15,0 мин для *транс*- и *цис*-изомеров перметрина соответственно).

Д – «КиСка – зоошампунь инсектицидный» (ООО НПЦ «Корвет», Россия); 20,0%-й раствор в изопропанол. ГЖХ. (14,4 и 14,7 мин для *транс*- и *цис*-изомеров перметрина соответственно).

может значительно сузить круг поставщиков перметрина. Определение эффективного изомерного состава является важным фактором в оценке поставщиков пестицидных субстанций [10, 11, 15, 23–31]. Данная операционная процедура может быть закреплена в документах системы менеджмента качества предприятия и выполняться при входном контроле сырья или арбитражных испытаниях. Возвращаясь к проанализированным вариантам перметрина, необходимо отметить, что, хотя *цис*-форма перметрина является более активной [15] (т. е. изомерный состав *цис*-/*транс*- 34/66 будет уступать по эффективности составу 77/23), остается не совсем понятной фактическая разница в эффективности конкретных образцов.

В рассмотренном образце шампуня «Веда» (рис. 1) изомерный состав перметрина *цис*-/*транс*- составляет 55/45, однако столь однозначный вывод можно сделать только из анализа хроматограмм, полученных методом ГЖХ (рис. 1С). Для метода ОФ ВЭЖХ не всегда удается зафиксировать изомерный состав (рис. 1А, В), и при этом необходимо было более тщательно подбирать условия определения (состав подвижной фазы и типа хроматографической колонки). При некорректном подборе условий (рис. 1А) хроматографический анализ дает неверные данные по изомерному составу субстан-

ции (значительные уширения аналитических сигналов, определение состава по высоте пика на хроматограмме приводит к значительной погрешности определения изомерного состава). Тогда как при корректном подборе условий (рис. 1В) возможно получать сопоставимые с методом ГЖХ (рис. 1С) результаты. Как итог, метод ГЖХ более предпочтителен для гарантированного получения результата, тогда как метод ОФ ВЭЖХ требует индивидуального подбора условий.

Следующий образец инсектицида средство «КиСка – зоошампунь инсектицидный» продемонстрировал самое высокое из рассмотренных содержание *цис*-формы – 77%, что с точки зрения эффективности должно быть максимально активной композицией, опираясь только лишь на содержание изомеров в субстанции (рис. 1D). При этом для удобства пробоподготовку можно осуществлять и со значительными концентрациями средства без дополнительного разведения, что позволяет минимизировать риски некорректных результатов из-за небрежно проведенного пробоотбора.

Инсектицидное средство «Форсайт-антивошь» (*цис*-/*транс*-: 66/34) (рис. 2В), произведено из технической субстанции перметрин, которая нами не исследовалась; однако большее, чем в шампуне «Веда», содер-

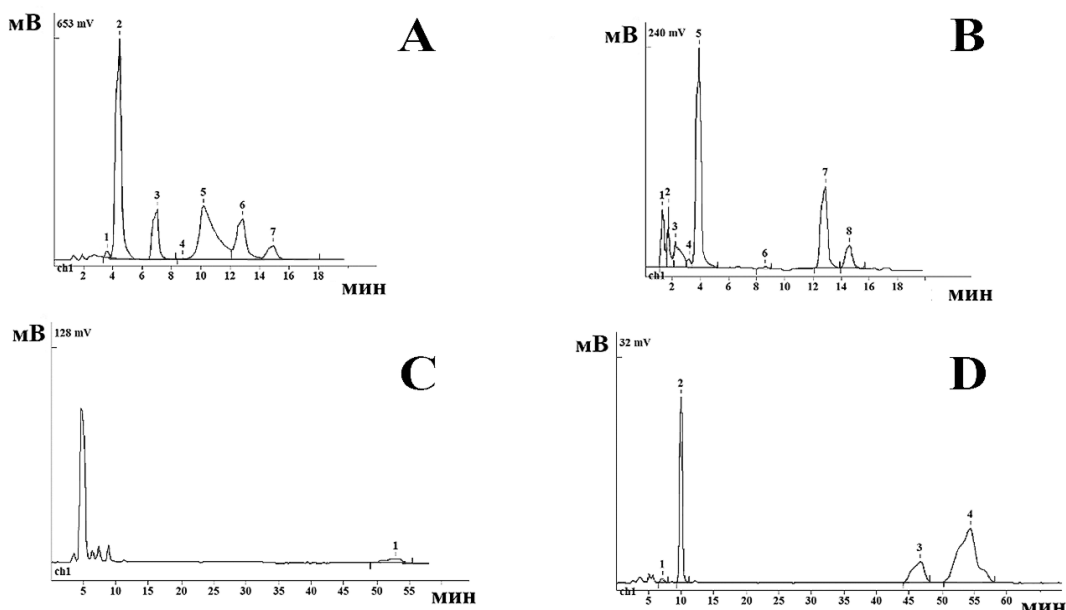


Рис. 2. Хроматограммы композиций

А – «Форсайт-антивошь» (ООО «Алина Нова Проф», Россия); 2,0%-й раствор в изопропанол. ОФ ВЭЖХ. (2 – фентион; 6,7 – перметрин). Колонка 4,6×150 мм «Сепарон SGX C18 Супер (RP-S)», зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза ацетонитрил : вода : уксусная кислота (80:20:1).

В – «Форсайт-антивошь» (ООО «Алина Нова Проф», Россия); 2,0%-й раствор в изопропанол. ОФ ВЭЖХ. (5 – фентион; 7,8 – перметрин *цис*-/*транс*- соответственно). Колонка 4,6×150 мм «Сепарон SGX C18 Супер (RP-S)», зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза ацетонитрил : вода : уксусная кислота (80:20:1).

С – Parasidose (Gilbert Laboratoires, Франция); 8,0%-й раствор в смеси (80:20) изопропанол : вода. ОФ ВЭЖХ. (1 – *d*-фенотрин). Колонка 4.6×150 мм «Reposil ODS-A», зернение 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза ацетонитрил : вода : уксусная кислота (70:30:1).

Д – Смесь стандартных растворов карбофоса(малатиона) (1,50 мг/см³), фентиона (0,10 мг/см³), перметрина (0,15 мг/см³) и *d*-фенотрина (0,19 мг/см³) в изопропанол. ОФ ВЭЖХ. (1 – карбофос; 2 – фентион; 3 – *цис*-перметрин; 4 – *d*-фенотрин + *транс*-перметрин соответственно)

жание *цис*-формы свидетельствует в пользу большей активности. Необходимо отметить, что в данном случае определению перметрина мешают вспомогательные компоненты средства, тогда как второе действующее вещество фентион – определяется без относительных сложностей (рис. 2 А).

Отдельно стоит остановиться на проведении пробоподготовки для такой непростой препаративной формы, как шампуни. В действующем руководстве Р 4.2.2643-10 [32] и других методических документах [33, 34] приведены в качестве примера варианты анализа перметрина с использованием насадочной колонки, а также вариант экстракции перметрина из педикулицидных шампуней гептаном с последующим осушением безводным прокаленным осушающим агентом. Необходимо отметить, что данные методы не отвечают современным условиям и точно не являются универсальными. К примеру, определение инсектицидов на насадочных колонках не обеспечивает должной селективности; более того, разделение изомерных форм на них практически не представляется возможным [15].

Вместе с тем экстракционное извлечение действующих веществ гептаном из шампуней также не совсем удачное решение, поскольку субстанции используются, как правило, с солюбилизаторами, которые будут затруднять процесс экстракционного извлечения и тем самым понижать коэффициент извлечения субстанций. Более того, представленный подход закрывает возможность использования ОФ-варианта ВЭЖХ и позволяет использовать или нормально-фазовый вариант ВЭЖХ (это относительно дорого и неудобно) или вариант газовой хроматографии, что и предлагается в методических документах [32–34].

Мы попытались модифицировать подход к пробоподготовке, заменив экстракционное извлечение на солюбилизацию, и получили весьма неочевидные результаты. Например, мы использовали стандартные варианты водно-спиртовых систем, ранее максимально эффективно себя зарекомендовавших при анализе дезинфицирующих [35–38], инсектицидных [11, 39], инсекто-родентицидных [26, 30] и родентицидных [27–30] составов как альтернативу экстракционному

извлечению только лишь органическим/и растворителем/ями. Конечно, логика использования именно таких систем понятна – максимально приблизить составы экстракта и подвижной фазы друг к другу, при этом сохраняя высокую растворимость извлекаемых компонентов в экстрагируемой и элюирующих системах. В случае с шампунями использование подобной замены, казалось бы, приносит результат, но только в случае содержания в качестве действующей субстанции перметрина. Наличие в солюбилизирующей/экстракционной системе воды негативно сказывается на экстракционном извлечении фентиона, что было обнаружено при анализе состава, не заявляемого как шампуня, – инсектицидного средства «Форсайт-антивошь». При солюбилизации в спирте обнаруживается большее содержание фентиона, чем при использовании водно-спиртовой системы, при этом содержание перметрина остается на одном уровне (рис. 2А, В). Напротив, солюбилизация шампуня Parasidose в водно-спиртовой системе способствует определению *d*-фенотрина в средстве без каких-либо сложностей (рис. 2С). По-видимому, в присутствии спиртов происходит резкое уменьшение растворимости солюбилизаторов и/или поверхностно активных веществ, что приводит к изменению параметров разделения и появлению дополнительных уширенных сигналов. Напротив, отказ от органических растворителей в пользу исключительно водных систем (возможно, с легким подкислением для предотвращения протекания гидролиза действующих веществ) приводит к приемлемым результатам как методами ОФ ВЭЖХ, так и ГЖХ (рис. 1, 2). При этом влияние ультразвуковой обработки при пробоподготовке практически не влияет на конечный результат анализа.

Резюмируя вышесказанное, можно рекомендовать осуществление пробоподготовки для шампуней исходя из предполагаемого состава и метода хроматографического анализа. В случае использования метода ГЖХ – корректнее использовать пробоподготовку со спиртом в качестве солюбилизатора. Для метода ОФ ВЭЖХ лучше использовать водно-спиртовые системы, но обязательно дополнительно исследовать и спиртовые системы при анализе, помимо перметрина, других инсектицидных субстанций.

Для метода ОФ ВЭЖХ дополнительно мы попытались

подобрать универсальные условия хроматографического определения всех используемых в настоящее время в составах против вшей и блох инсектицидных субстанций (фентион, карбофос, перметрин и *d*-фенотрин [1]), поскольку не стоит забывать про путь возможного комбинирования нескольких производных разных групп инсектицидов [40], что может приводить и к синергетическим эффектам [41]. Получилось, что в полной мере подходит для этих целей только колонка с фазой «Сепарон SGX C18 Супер (RP-S)», ранее продемонстрировавшая возможность одновременного разделения изомеров перметрина и определение *d*-фенотрина [15]. Использование более универсальной колонки с фазой Reprosil ODS-A приводит к одновременному детектированию всех четырех рассматриваемых инсектицидов, но при этом наблюдается наложение сигналов *d*-фенотрина и *транс*-изомера перметрина, что мешает определению как *d*-фенотрина, так и изомерного состава перметрина (рис. 2D).

Вместе с тем определение карбофоса методом ОФ ВЭЖХ в совместном присутствии с другими рассматриваемыми субстанциями корректнее осуществлять не при длине волны детектирования, равной 280 нм, а при 250 нм, где поглощение карбофоса выше [34], однако чувствительности детектора хватает и для уверенного определения карбофоса при 280 нм (рис. 2D).

Описываемые сложности отсутствуют для метода ГЖХ. Важно отметить то обстоятельство, что условия ОФ ВЭЖХ и ГЖХ полностью воспроизводят таковые в случае анализа микрокапсулированных композиций [10, 11], т. е. факт гармонизации аналитических подходов налицо. Основные параметры аналитического определения приведены в табл. 1.

Несмотря на решение аналитической задачи определения изомерного состава перметрина, вопросы по относительной эффективности субстанций различных производителей остаются. Проанализировав доступные варианты перметрина, нами были выбраны субстанции, максимально отличающиеся по изомерному составу, и предпринята попытка изучить различие в их эффективности на доступном объекте – рыжих тараканах.

Последовательно, в несколько этапов уменьшая концентрацию образцов перметрина (*цис*-/*транс*-: 34/66 и 77/23) в спиртовых растворах с концентрацией при топикальном нане-

Таблица 2

Эффективность растворов в этиловом спирте технических субстанций перметрина разного изомерного состава при топикальном нанесении на лабораторной культуре рыжих тараканов (*Blattella germanica* L.)

Концентрация мг/см ³	Изомерный состав <i>цис</i> -/ <i>транс</i> -: 34/66	Изомерный состав <i>цис</i> -/ <i>транс</i> -: 77/23
1,00	100%	100%
0,50	100%	100%
0,12	10% (4♂ из 20♀+20♂)	20% (8♂ из 20♀+20♂)

сении 1 мкл растворов, начиная с концентрации 1,0 мг/см³ (0,10%) до концентрации 0,12 мг/см³ (0,012%), удалось получить не 100%-ю гибель насекомых в опыте. Более того, достоверная разница в опыте на насекомых между техническими субстанциями по параметру летальности составила 2 раза (табл. 2). Таким образом, использование только лишь субстанции, содержащей перметрин с изомерным составом 77/23, позволяет резко увеличить эффективность композиции педикулицидного средства/зоошампуня без существенного изменения рецептуры, при условии применения средства на чувствительных или слабрезистентных популяциях насекомых-эктопаразитов.

Заключение

Были рассмотрены возможности определения инсектицидных субстанций, входящих в состав педикулицидов и зоошампуней для животных, методами ВЭЖХ и ГЖХ. Предложен универсальный метод осуществления пробоподготовки, позволяющей альтернативно варианту ГЖХ осуществлять аналитическое определение методом ОФ ВЭЖХ. Представленные подходы более корректны относительно предложенного в официальном руководстве и другой методической литературе. Аналитические хроматографические методы повторяют ранее использованные режимы, установленные при анализе микрокапсулированных инсектицидных композиций, и позволяют одновременно определять все используемые в настоящее время инсектицидные субстанции педикулицидов/зоошампуней, включая изомерный состав (соотношение изомеров *цис*-/*транс*-) перметрина. Большее содержание *цис*-формы в составе средства/технической субстанции свидетельствует о большей эффективности средства, что было установлено по результатам проведения биоконтроля. Результаты изучения инсектицидной активности изомеров перметрина на лабораторной культуре рыжих тараканов, несомненно, невозможно напрямую экстраполировать на его эффективность как действующего вещества в составе педикулицидных средств и зоошампуней в отношении существующих популяций вшей, блох и власоедов, большинство которых имеет в настоящее время выраженную резистентность к перметрину. Однако представленные данные, несомненно, интересны при дальнейшем исследовании биологического действия в конкретных случаях направленной борьбы с очагами педикулеза, эктопаразитами домашних животных и совершенствовании уже существующих для этих целей инсектицидных средств.

Список литературы

1. Рославцева С.А. Педикулез в России в конце XX века и в первой половине XXI века. // Пест-Менеджмент. 2021. № 3. С. 14–17. [Roslavitseva S.A. Pediculosis in Russia at the end of the twentieth century and in the first half of the XXI

century // Pest management (ISSN 2076-8462). 2021. (3): 14–17.] [In Russian].

2. Арисов М.В., Степанов А.А., Арисова Г.Б. Оценка местно-раздражающего действия комплексного инсекто-акарицидного препарата «Рольф Клуб 3D шампунь» на кожу крыс и слизистые оболочки глаз морских свинок // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 1. – С. 47–51. [Arisov M.V., Stepanov A.A., Arisova G.B. Evaluation of local irritant action of complex insectoacaricide drug «Rolf Club 3D shampoo» on rats skin and guinea pigs mucous membranes of the eyes // Russian Journal of Parasitology (ISSN 1998-8435). 2019. 13(1): 47–51. doi:10.31016/1998-8435-2019-13-1-47-51.] [In Russian].

3. Шнайдер Д.А., Гуськова О.П., Горбенко А.В., Иванов С.Д. Современные отечественные косметические средства в комплексном лечении заболеваний кожи волосистой части головы. // Саратовский научно-медицинский журнал. 2018; Т. 14 № 4. – С. 769–773. [Shnaider D.A, Guskova O.P, Gorbenko A.V., Ivanov S.D. Modern domestic cosmetics in combined treatment of scalp conditions. // Saratov Journal of Medical Scientific Research (ISSN 1995-0039). 2018. 14(4): 769–773.] [In Russian].

4. Рославцева С.А. О резистентности вшей к педикулицидам // Дезинфекционное дело. 2003. № 3. – С. 37–40. [Roslavitseva S.A. On the lice resistance to pediculicides // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2003 (3): 37–40] [In Russian].

5. Рославцева С.А. О формировании популяции вшей, резистентных к педикулицидам // Пест-Менеджмент. 2006. № 1. – С. 14–17. [Roslavitseva S.A. On the formation of a population of lice resistant to pediculicides // Pest management (ISSN 2076-8462). 2006. (1): 14–17] [In Russian].

6. Лопатина Ю.В., Еремина О.Ю. Резистентность к инсектицидам вшей, собранных с бездомных людей в Москве // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2011. № 4. – С. 31–37. [Lopatina Yu.V., Eremina O.Yu. Resistance to insecticides of lice collected from homeless people in Moscow // Medical parasitology and parasitic diseases (ISSN 0025-8326). 2011. (4): 31–37] [In Russian].

7. Лопатина Ю.В., Еремина О.Ю. Инсектицидное действие на вшей перметрина и фосфорорганических соединений в бинарных смесевых препаратах. // Дезинфекционное дело. 2012. № 2. – С. 41–43. [Lopatina Yu.V., Eremina O.Yu. Insecticidal effect on lice of permethrin and organophosphorus compounds in binary mixed preparations. // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2012 (2): 41–43] [In Russian].

8. Фролова А.И., Лубошникова В.М. Новый подход в борьбе с головным педикулезом. // Дезинфекционное дело. 2013. № 4. – С. 44–47. [Frolova A.I., Luboshnikova V.M. A new approach in the fight against head

pediculosis. // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2012 (2): 41–43] [In Russian].

9. Шестопалов Н.В., Фролова А.И., Лопатина Ю.В., Рославцева С.А., Еремина О.Ю., Царенко В.А., Осипова Н.З. Педикулициды, альтернативные средства на основе перметрина для борьбы с головным педикулезом. Информационное письмо. // Пест-Менеджмент. 2016. № 3. – С. 51–54. [Shestopalov N.V., Frolova A.I., Lopatina Yu.V., Roslavitseva S.A., Eremina O.Yu., Tsarenko V.A., Osipova N.Z. Pediculicides, alternatives to permethrin-based remedies to combat head pediculosis. Information letter. // Pest management (ISSN 2076-8462). 2016. (3): 51–54] [In Russian].

10. Носикова Л.А., Кочетов А.Н., Матвеев А.А. Методические подходы к определению инсектицидных субстанций в микрокапсулированных композициях // Пест-менеджмент. 2018. № 2. – С. 31–39. [Nosikova L.A., Kochetov A.N., Matveev A.A. Methodical approaches to determination of insecticidal substances in microencapsulated compositions // Pest management (ISSN 2076-8462). 2018 (2): 31–39. doi:10.25732/PM.2019.106.2.005.] [In Russian].

11. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Аспекты производства и контроля микрокапсулированных инсектицидных композиций. II. Аналитическое определение инсектицидных субстанций хроматографическими методами // Пест-менеджмент. 2020. № 4. – С. 26–37. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Aspects of production and control of microcapsulated insecticide compositions. II. Analytical determination of insecticidal substances by chromatographic methods // Pest management (ISSN 2076-8462). 2020 (4): 26–37. doi: 10.25732/PM.2020.116.4.004.] [In Russian].

12. Расницын С.П. Поиск дозы, вызывающей определенный эффект // Дезинфекционное дело. 1998. № 1. – С. 67–71. [Rasnitsyn S.P. Search for a dose that causes a certain effect // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 1998 (1): 67–71] [In Russian].

13. Р 4.2.3676–20 Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности, Москва (2020), сс. 220–294. [Р 4.2.3676-20 Methods of laboratory testing and testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety, 2020, pp. 220–294.] [In Russian].

14. Расницын С.П. Что может и чего не может «био-контроль» // Дезинфекционное дело. 1998. № 3. – С. 31–34. [Rasnitsyn S.P. What "biocontrol" can and cannot do // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 1998 (4): 31–34.] [In Russian].

15. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Возможности установления изомерного состава действующих веществ в инсектицидных композициях // Дезинфекционное дело. 2016. № 1. – С. 44–56. [Nosikova L.A.,

Kochetov A.N. The possibility of establishing isomeric composition of active substances in insecticide compositions // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2016 (1): 44–56.] [In Russian].

16. Nishida M., Fuchikami T., Kondo K. A Practical and efficient synthesis of fluorinated pyrethroids. cis-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylates // Chem. Lett. 1994. V. 23. № 4. P. 703–706. doi: 10.1246/cl.1994.703.

17. Nakatsuji H., Jun-Ichi M., Tomonori M., Yoo T. Water solvent method for esterification and amide formation between acid chlorides and alcohols promoted by combined catalytic amines: synergy between N-methylimidazole and N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine (TMEDA) // Advanced Synthesis and Catalysis. 2006. V. 348. № 15. P. 2057–2062. doi:10.1002/adsc.200600256.

18. Nakatsuji H., Mami M.M., Tomonori M., Yoo T. Mild, powerful, and robust methods for esterification, amide formation, and thioesterification between acid chlorides and alcohols, amines, thiols, respectively // Tetrahedron. 2007. V. 63. № 48. P. 12071–12080. doi:10.1016/j.tet.2007.08.117.

19. Liu W., Gan J., Schlenk D., Jury W.A. Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides // Proc. Nat. Acad. Sciences. 2005. V. 102. № 3. P. 701–706. doi:10.1073/pnas.0408847102.

20. Shishovska M., Trajkovska V. HPLC-method for determination of permethrin enantiomers using chiral β -cyclodextrin-based stationary phase // Chirality. 2010. V. 22. P. 527–533. doi: 10.1002/chir.20773.

21. Hellinghausen G., Readle E.R., Wahab M.F., Lee J.T., Lopez D.A., Weatherly C.A., Armstrong D.W. Mass spectrometry-compatible enantiomeric separations of 100 pesticides using core-shell chiral stationary phases and evaluation of iterative curve fitting models for overlapping peaks // Chromatographia. 2019. V. 82. P. 221–233. doi: 10.1007/s10337-018-3604-3.

22. Dondi M., Flieger M., Olsovska J., Polcaro C., Sinibaldi M. High-performance liquid chromatography study of the enantiomer separation of chrysanthemic acid and its analogous compounds on a terguride-based stationary phase // J. Chromatogr. 1999. V. 859 (A). P. 133–142. doi: 10.1016/s0021-9673(99)00872-9.

23. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Возможности определения лямбда-цигалотрина в микрокапсулированных инсектицидных композициях // Тонкие химические технологии. 2016. Т. 11. № 1. – С. 45–52. [Novikova L.A., Kochetov A.N. Possibility of determination of lambda-cyhalothrin in a microencapsulated insecticidal compositions // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2016 11(1): 45–52. doi: 10.32362/2410-6593-2016-11-45-52.] [In Russian].

24. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Установление

изомерного состава инсектицидной субстанции циперметрин методом обращенно-фазовой ВЭЖХ // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 1. – С. 76–82. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. The establishment of the isomeric composition of the substance cypermethrin insecticide by the method of reversed-phase HPLC // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2017 12(1): 76–82. doi: 10.32362/2410-6593-2017-12-1-76-82.] [In Russian].

25. Кочетов А.Н., Носикова Л.А., Кузьмина Л.Г. Выявление фальсифицированной продукции на основе альфа-нафтилтиомочевины // Агрохимия. 2020. № 10. – С. 89–96. [Kochetov A.N., Nosikova L.A., Kuz'mina L.G. Detection of counterfeited products based on alpha-naphthylthiourea // Agrochemistry (ISSN 0002-1881). 2020 (10): 89–96. doi: 10.31857/S0002188120100063.] [In Russian].

26. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Оптимизация определения действующих веществ в инсекто-родентицидных средствах на основе фипронила с производными 4-гидроксикумарина методом ОФ ВЭЖХ // Пест-менеджмент. 2018. № 4. – С. 22–29. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Optimization of the determination of active substances in insectorodenticide means on the basis of fipronil derivatives with 4-hydroxycoumarin by the method of RP HPLC // Pest management (ISSN 2076-8462). 2018 (4): 22–29. doi: 10.25732/PM.2019.108.4.004.] [In Russian].

27. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Определение изомерного состава дифетиалона в родентицидной продукции методом ОФ ВЭЖХ. От оценки поставщиков к мониторингу препаративных форм // Пест-менеджмент. 2019. № 1. – С. 36–43. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. To determine the isomeric composition difethialone in a rodenticides products by the method RP HPLC. From supplier evaluation to monitor preparative form // Pest management (ISSN 2076-8462). 2019 (1): 36–43. doi: 10.25732/PM.2019.109.1.006.] [In Russian].

28. Кочетов А.Н., Матвеев А.А., Носикова Л.А. Использование метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии для оценки субстанций в составе родентицидных пен // Дезинфекционное дело. 2019. № 3. – С. 54–59. [Kochetov A.N., Matveev A.A., Nosikova L.A. Using the method of reversed-phase variant of high performance liquid chromatography for the assessment of substances in the composition of foam for deratization // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2019 (3): 54–59. doi: 10.35411/2076-457X-2019-3-54-59.] [In Russian].

29. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Анализ дифенакума в родентицидных композициях, содержащих производные куматетралила // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 6. – С. 88–95. [Novikova L.A., Kochetov A.N. Analysis of difenacoum in rodenticide compositions containing

derivatives coumatetralyl // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2015 10(6): 88–95] [In Russian].

30. Кочетов А.Н., Шестаков К.А., Шпилевский Г.М., Кузьмина Л.Г. Особенности определения содержания замещенных в третьем положении 4-гидроксикумаринов в дезинфекционных средствах и фармпрепаратах // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47. № 2. – С. 41–50. [Kochetov A.N., Shestakov K.A., Shpilevskii G.M., Kuz'mina L.G. Peculiarities of determining the content of 3-substituted 4-hydroxycoumarins in disinfectants and drugs // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2013 47(2): 109–117. doi: 10.1007/s11094-013-0906-5.]

31. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Оценка поставщиков родентицидных субстанций 4-гидроксикумаринового ряда с использованием метода ОФ ВЭЖХ // Пест-менеджмент. 2015. № 4. – С. 42–52. [Novikova L.A., Kochetov A.N. Evaluation of suppliers of rodenticides substances 4-hydroxycoumarin using the method of RP HPLC // Pest management (ISSN 2076-8462). 2015 (4): 42–52.] [In Russian].

32. Р 4.2.2643-10 Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва (2010), сс. 56–71. [Р 4.2.2643-10 Methods of laboratory testing and testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety, 2010, pp. 56–71.] [In Russian].

33. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов, ЦИОРИДБиор, Москва (1998), – С. 150. [Kreyngold S.U. A practical guide to chemical analysis disinfection drugs, Moscow: CYORIDE Bior, 1998, – p. 150] [In Russian].

34. Крейнгольд С.У. Практическое руководство по химическому анализу дезинфекционных препаратов, Экспресспринт, Москва (2002), – С. 156. [Kreyngold S.U. A practical guide to chemical analysis disinfection drugs, Moscow: Expressprint, 2002, – p. 156.] [In Russian].

35. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Анализ гелеобразных дезинфицирующих композиций, содержащих триклозан и тинозан // Тонкие химические технологии. 2015. Т. 10. № 3. – С. 56–61. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Analytical determination of triclosan and tinosan in disinfectants gels // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2015 10(3): 56–61] [In Russian].

36. Носикова Л.А., Мельников И.О., Кочетов А.Н. Определение содержания фенольных соединений в дезинфекционных средствах // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 3. – С. 5–20. [Novikova L.A., Melnikov I.O., Kochetov A.N. The determination of phenols compounds in disinfectants // Fine chemical technology

(ISSN 2410-6593). 2017 12(3): 5–20. doi: 10.32362/2410-6593-2017-12-3-5-20.] [In Russian].

37. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Методические подходы в экспресс-оценке субстанций фенольного ряда в дезинфекционных средствах и смывах хроматографическими методами // Пест-Менеджмент. 2021. № 1. – С. 26–34. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Methodological approaches in the rapid assessment of phenolic substances in disinfectants and flushes by chromatographic methods // Pest management (ISSN 2076-8462). 2021 (1): 26–34. doi: 10.25732/PM.2021.117.1.003.] [In Russian].

38. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Методические подходы к оценке дезинфекционных субстанций в композициях неизвестного состава. I. Дезинфицирующие средства // Пест-Менеджмент. 2021. № 2. – С. 20–35. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Methodological approaches to the assessment of disinfection substances in compositions of unknown composition. I. Disinfectants // Pest management (ISSN 2076-8462). 2021. (2): 20–35. doi: 10.25732/PM.2021.118.2.004.] [In Russian].

39. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Анализ инсектицидных гелей, содержащих фипронила, методом ОФ ВЭЖХ // Тонкие химические технологии. 2018. Т. 13. № 2. – С. 72–80. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Analysis of insecticide gels containing fipronil by RP HPLC // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2018 13(2): 72–80. doi: 10.32362/2410-6593-2018-13-2-72-80.] [In Russian].

40. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Войчишина Д.В. Современные микрокапсулированные инсектицидные средства «Микроцин+» и «Микрофос+»: основные характеристики и опыт применения // Дезинфекционное дело. 2009. № 2. – С. 58–59. [Shestakov K.A., Kochetov A.N., Vojchishina D.V. Modern microencapsulated insecticidal agents "Microcyn+" and "Microfos+": main features and application experience // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2009 (2): 58–59] [In Russian].

41. Шестаков К.А., Расницын С.П. Эффективность композиции циперметрина и хлорпирифоса, микрокапсулированных в липосомы, против рыжих тараканов // Дезинфекционное дело. 2005. № 4. – С. 51–52. [Shestakov K.A., Rasnitsyn S.P. Efficiency of the composition of cypermethrin and chlorpyrifos microencapsulated in liposomes against red cockroaches // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2005 (4): 51–52.] [In Russian].

Ways to increase the effectiveness of pediculicides and pet shampoos when using insecticidal substances

Nosikova L.A., Ph.D. (Chemistry), senior researcher A.N. Frumkin Institute of

*Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences (IPCE RAS), (31, Leninsky Pr., Moscow, 119991, Russia); associate professor M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia),
E-mail: nosikova_lyubov@mail.ru., Researcher ID 679715. ORCID ID 0000-0002-4144-5343*

*Kochetov A.N., Ph.D. (Chemistry), research engineer A.N. Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry of the Russian Academy of Sciences (IPCE RAS), (31, Leninsky Pr., Moscow, 119991, Russia); senior lecturer, A.N. Reformat'sky chair of inorganic chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow 119571, Russia),
E-mail: kochchem@mail.ru., Researcher ID 213376. ORCID ID 0000-0002-1911-1718.*

*Khryapin R.A., biologist of laboratory of biocontrol of Test laboratory centre of the Moscow city centre of disinfection (TLC MCCD);
E-mail: 79104408751@ya.ru., ORCID ID 0000-0002-6448-5057*

Annotation

Arsenal of insecticidal substances of the pyrethroid series (permethrin, *d*-phenothrin) and POS (fentione, malathion), used to combat blood-sucking insects of animals and humans, is supplemented with various compositions of natural and synthetic origin (oils, extracts). Other substances with a completely unstoppable mechanism of action (1,2-octanediol and benzyl benzoate) are also used. Insecticidal substations in pediculicide formulations have been used for decades, which has led to the resistance of the target objects. The paper demonstrates the analytical capabilities of monitoring raw materials and products, and considers the aspects of increasing the activity of the substance (on the example of permethrin) due to the selection of raw materials with maximum efficiency values according to biological tests of technical products. The use of maximally active insecticidal substances will allow us to try to overcome the resistance barrier without changing the formulation and without making efforts to adjust the documentation. When considering analytical approaches, methods of chromatographic (GC and RP HPLC) determination using trivial analytical equipment, advantages and disadvantages of chromatographic methods are proposed.

Keywords: permethrin, *cis*-permethrin, *trans*-permethrin, isomer activity, insecticides, *d*-phenothrin, fentione, malathion, pediculicide, pet shampoo, GC, RP HPLC,