

Научная статья

УДК 619:615.28

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-114-123>

Изучение переносимости повышенных доз препаратов для наружного применения на основе фипронила, празиквантела, моксидектина и пирипроксифена

Надежда Владимировна Махватова¹, Екатерина Олеговна Качанова²

^{1,2}Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

¹me@makhvatova.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3078-9335>

²kachanova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9222-0531>

Аннотация

Цель исследований – изучить переносимость повышенных доз препаратов для наружного применения на основе фипронила, празиквантела, моксидектина и пирипроксифена на собаках и кошках в увеличенных терапевтических дозах.

Материалы и методы. В лаборатории эктопаразитозов на базе ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН были разработаны два препарата в форме раствора для наружного применения для собак и для кошек на основе празиквантела, пирипроксифена, имидаклоприда и моксидектина. Работа по изучению переносимости повышенных доз проведена на 15 котятах и 15 щенках в возрасте до года, 15 взрослых кошках и 15 взрослых собаках. Животных разделили на 8 опытных и 4 контрольные группы по принципу аналогов по 5 голов в каждой. Препараты применяли в 1,5 и 2 раза увеличенной терапевтической дозе четырехкратно с интервалом 7 сут. За животными вели наблюдение в течение 30 сут; отмечали общее состояние, поведение, аппетит, контролировали массу и температуру тела. До начала опыта и через 30 сут после начала применения препаратов брали кровь на общеклиническое и биохимическое исследования.

Результаты и обсуждение. Установлено, что препараты в 1,5 и 2 раза увеличенных терапевтических дозах, применяемых четырехкратно с интервалом 7 сут, не оказывали негативного воздействия на плотоядных животных. Изменений в поведении, температуре и массе тела, физическом состоянии, клиническом статусе, в гематологических и биохимических показателях крови и функций внутренних органов отмечено не было. Препарат хорошо переносился собаками и кошками различных пород разных возрастных групп, а также щенками и котятами. Проявления каких-либо аллергических реакций не наблюдали. Полученные результаты исследований подтверждают безопасность применения препаратов на практике в рекомендуемом режиме дозирования.

Ключевые слова: «Инсакар Тотал С Плюс», «Инсакар Тотал К Плюс», моксидектин, пирипроксифен, фипронил, имидаклоприд, празиквантел, собаки, кошки, переносимость, безопасность

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Махватова Н. В., Качанова Е. О. Изучение переносимости повышенных доз препаратов для наружного применения на основе фипронила, празиквантела, моксидектина и пирипроксифена // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 1. С. 114–123.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-114-123>

© Махватова Н. В., Качанова Е. О., 2023



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Original article

Study of the tolerance of high doses of drugs for external use based on fipronil, praziquantel, moxidectin and pyriproxyfen

Nadezhda V. Makhvatova¹, Ekaterina O. Kachanova²

^{1,2}All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution “Federal Scientific Centre VIEV” (VNIIP – FSC VIEV), Moscow, Russia

¹me@makhvatova.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3078-9335>

²kachanova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9222-0531>

Abstract

The purpose of the research is to study the tolerance of increased doses of topical preparations based on fipronil, praziquantel, moxidectin and pyriproxyfen in dogs and cats at increased therapeutic doses.

Materials and methods. In the laboratory of ectoparasitoses on the basis of VNIIP, a branch of the Federal State Budget Scientific Institution of the Federal Scientific Center of VIEV RAS, two preparations were developed in the form of a solution for external use for dogs and cats based on praziquantel, pyriproxyfen, imidacloprid and moxidectin. Work on the study of tolerance to high doses was carried out on 15 kittens and 15 puppies under the age of one year, 15 adult cats and 15 adult dogs. Animals were divided into 8 experimental and 4 control groups according to the principle of analogues, 5 animals each. The drugs were used at 1.5 and 2 times the increased therapeutic dose four times with an interval of 7 days. The animals were observed for 30 days; noted the general condition, behavior, appetite, controlled weight and body temperature. Before the start of the experiment and 30 days after the start of the use of the drugs, blood was taken for general clinical and biochemical studies.

Results and discussion. It was found that drugs in 1.5 and 2 times increased therapeutic doses, applied four times with an interval of 7 days, did not have a negative effect on carnivores. There were no changes in behavior, body temperature and weight, physical condition, clinical status, hematological and biochemical parameters of blood and functions of internal organs. The drug was well tolerated by dogs and cats of different breeds of different age groups, as well as by puppies and kittens. Manifestations of any allergic reactions were not observed. The obtained results of the studies confirm the safety of the use of drugs in practice in the recommended dosing regimen.

Keywords: «Insacar Total C Plus», «Insacar Total K Plus», moxidectin, pyriproxyfen, fipronil, imidacloprid, praziquantel, dogs, cats, tolerability, safety

Financial transparency: none of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

There is no conflict of interests.

For citation: Makhvatova N. V., Kachanova E. O. Study of the tolerance of high doses of drugs for external use based on fipronil, praziquantel, moxidectin and pyriproxyfen. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2023;17(1):114–123. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-114-123>

© Makhvatova N. V., Kachanova E. O., 2023

Введение

Препараты для наружного применения для борьбы с эктопаразитами у домашних животных широко применяются на практике. Это связано с удобством использования, высокой эффективностью и не высокой стоимостью. Наиболее часто в состав препаратов для кошек

и собак входят такие действующие вещества (ДВ), как фипронил, имидаклоприд, селамектин, моксидектин, пирипроксибен, ивермектин, флуранер, афоксоланер и др. [9, 11].

В настоящее время на ветеринарном рынке представлено большое число инсектоакарицидных препаратов в различных лекар-

ственных формах. Наиболее часто применяют растворы для наружного применения в виде капель на холку и спрея, а также полимерные ленты (ошейники) [1, 2]. Данные формы лекарственных средств наиболее удобны в применении и безопасны именно для владельцев животных. Оральные формы применения и инъекционные средства относят к системным инсектоакарицидам [11]. Чаще всего владельцам затруднительно использовать данные формы, так как не все владельцы могут дать лекарство внутрь или сделать инъекцию.

Отдельного внимания заслуживают препараты, сочетающие в своем составе несколько ДВ. Многокомпонентные препараты обладают широким спектром действия, помогают создать универсальный препарат для борьбы с эктопаразитами, который будет обладать высокой эффективностью на широкий круг возбудителей на разных стадиях их развития [1-3, 12].

В лаборатории эктопаразитозов были разработаны два препарата в виде раствора для наружного применения на основе празиквантела, пирипроксифена, имидаклоприда и моксидектина и с рабочими названиями «Инсакар Тотал С Плюс» для собак и «Инсакар Тотал К Плюс» для кошек.

Празиквантел – препарат группы пиразинихолинов. Проникая в системный кровоток через кожу, распределяется в органах и тканях, и оказывает системное противопаразитарное действие на кишечных половозрелых и неполовозрелых цестод. Механизм его действия основан на индуцировании распада тегумента и ингибировании фумаратредуктазы, стойкой деполяризации мышечных клеток гельминта, нарушении энергетического обмена, что вызывает паралич и гибель цестод и способствует их выведению из желудочно-кишечного тракта.

Пирипроксифен – аналог ювенильного гормона насекомых, подавляет эмбриогенез и нарушает нормальный цикл метаморфоза насекомых, процессы синтеза хитина и линьки личинок, препятствует развитию полноценных куколок и вызывает гибель насекомых на преимагинальных стадиях развития, обеспечивая прекращение воспроизведения популяции эктопаразитов. Пирипроксифен быстро распределяется по поверхности эпидермиса и не всасывается в системный кровоток.

Имидаклоприд – препарат группы хлороникотиниловых инсектицидов. Механизм действия основан на взаимодействии с ацетилхолиновыми рецепторами членистоногих и нарушении передачи нервных импульсов, что приводит к гибели насекомых. Быстро распределяется по поверхности эпидермиса и также не всасывается в общий системный кровоток, оказывает контактное инсектоакарицидное действие, обеспечивая предотвращение инфекации насекомыми и клещами.

Моксидектин – полусинтетическое соединение класса милбемицинов (макроциклические лактоны), активен в отношении взрослых стадий возбудителей арахноэнтомозов, личинок и имаго нематод. Оказывает стимулирующее действие на выделение гаммааминомасляной кислоты, повышает проницаемость мембран для ионов хлора, что подавляет электрическую активность нервных клеток, вызывая нарушение мышечной иннервации, паралич и гибель эктопаразитов и нематод. Имеет липофильную структуру, что обуславливает его высокий объем распределения по поверхности эпидермиса, и легко проникает в системный кровоток, равномерно распределяясь в органах и тканях [1, 2, 9, 11, 13].

При разработке нового лекарственного препарата необходимо провести доклинические и клинические исследования. Важным этапом является изучение переносимости повышенных доз [5, 7, 10]. Переносимость препарата изучают на всех целевых видах животных, которым по инструкции предназначается исследуемый препарат, согласно всем правилам проведения клинических исследований [3, 7, 8, 12].

Целью наших исследований было изучение переносимости препаратов «Инсакар Тотал С Плюс» на собаках и «Инсакар Тотал К Плюс» на кошках в увеличенных в 1,5 и 2 раза терапевтических дозах.

Материалы и методы

В опыт по изучению переносимости препаратов были подобраны 60 животных, из которых 15 котят и 15 щенков в возрасте до года, 15 взрослых кошек массой тела 0,5–4,0 кг и 15 взрослых собак массой тела 1,0–10,0 кг. По принципу аналогов было сформировано 12 групп по 5 животных в каждой. Кошки в возрасте от 1 до 5 лет, массой тела от 1,7 до 4,0 кг,

котят от 7 до 13 недель, массой тела от 0,5 до 1,0 кг. Собаки в возрасте от 1 до 5 лет, массой тела от 4,0 до 10,0 кг и щенята от 7 до 13 недель, массой тела от 0,7 до 2,0 кг.

Все животные содержались индивидуально на стандартном полнорационном кормлении, соответствующем возрастной категории. Обработку от эктопаразитов не проводили в течение 30 сут до опыта. По результатам первичного осмотра каждого животного установлено, что все животные были клинически здоровыми. Далее, в течение 7 сут до начала применения испытуемых инсектоакарицидов вели ежедневный мониторинг клинического состояния животных.

Животным препараты наносили путем капельного нанесения на сухую целостную кожу в области между лопатками, раздвигая шерсть, распределяя препарат от холки до крестца, четырехкратно с интервалом 7 сут (максимальные условия применения в практике).

Кошкам первой опытной группы наносили по 0,6 мл на 1 кг массы тела животного (в 1,5 раза увеличенная терапевтическая доза), что соответствует дозе празиквантела 25,44 мг/кг, пирипроксифена 2,8 мг/кг, имидаклоприда 56,0 мг/кг, моксидектина 6,36 мг/кг. Кошки второй опытной группы получали по 0,8 мл на 1 кг (двукратно увеличенная терапевтическая

доза), что соответствует дозе празиквантела 33,93 мг/кг, пирипроксифена 3,7 мг/кг, имидаклоприда 75,0 мг/кг, моксидектина 8,5 мг/кг.

Собакам первой опытной группы наносили по 1,5 мл на 1 кг массы тела (в 1,5 раза увеличенная терапевтическая доза), что соответствует дозе празиквантела 63,6 мг/кг, пирипроксифена 7,0 мг/кг, имидаклоприда 139,9 мг/кг, моксидектина 39,6 мг/кг. Собакам второй опытной группы наносили по 2,0 мл на 1 кг (двукратно увеличенная терапевтическая доза), что соответствует дозе празиквантела 87,8 мг/кг, пирипроксифена 9,32 мг/кг, имидаклоприда 186,6 мг/кг, моксидектина 53,0 мг/кг.

Котятам первой опытной группы ввиду их малого размера наносили препарат в дозе из расчета 0,15 мл на 1 кг массы тела (в 1,5 раза увеличенная терапевтическая доза), что соответствует дозе празиквантела 6,36 мг/кг, пирипроксифена 0,7 мг/кг, имидаклоприда 14,0 мг/кг, моксидектина котят 1,6, щенятам 4,0 мг/кг. Котятам второй опытной группы применяли препарат в дозе из расчета 0,2 мл на 1 кг (двукратно увеличенная терапевтическая доза), что соответствует дозе празиквантела 8,5 мг/кг, пирипроксифена 0,9 мг/кг, имидаклоприда 18,7 мг/кг, моксидектина котят 2,1, щенятам 5,3 мг/кг массы тела (табл. 1, 2). Животным четырех контрольных групп препараты не применяли [12].

Таблица 1 [Table 1]

Дозы препаратов «Инсакар Тотал С Плюс» и «Инсакар Тотал К Плюс», мл/кг
[Dosages of the drugs "Insacar Total C Plus" and "Insacar Total K Plus"]

Повышение дозы препарата [Increasing the dose of the drug]	Дозы препаратов по лекарственной форме, мл/кг [Doses of drugs according to dosage form, ml/kg]			
	Кошки [Cats]	Собаки [Dogs]	Котята [Kittens]	Щенки [Puppies]
В 1,5 раза увеличенная терапевтическая доза [1.5 times increased therapeutic dose]	0,6	1,5	0,15	0,15
В 2 раза увеличенная терапевтическая доза [2 times increased therapeutic dose]	0,8	2,0	0,2	0,2

Таблица 2 [Table 2]

Содержание действующих веществ в препаратах «Инсакар Тотал С Плюс» и «Инсакар Тотал К Плюс» в дозах в 1,5 и 2 раза превышающих терапевтическую
[The content of active substances in "Insacar Total C Plus" and "Insacar Total K Plus" in doses 1.5 and 2 times higher than therapeutic]

Группа [Group]		Содержание действующих веществ, мг/кг [The content of active substances, mg/kg]			
		Празиквантел [Praziquantel]	Пирипроксифен [Piriproxifen]	Имидаклоприд [Imidacloprid]	Моксидектин [Moxidectin]
1	2	3	4	5	6
Кошки [Cats]	1	25,4	2,8	56,0	6,4
	2	33,9	3,7	75,0	8,5
Собаки [Dogs]	1	63,6	7,0	139,9	39,6
	2	87,8	9,3	186,6	53,0

Окончание таблицы 2 [End of table 2]

1	2	3	4	5	6
Котята [Kittens]	1	6,4	9,3	14,0	1,6
	2	8,5	0,9	18,7	2,1
Щенки [Puppies]	1	6,4	9,3	14,0	4,0
	2	8,5	0,9	18,7	5,3

При изучении переносимости препаратов за подопытными животными вели ежедневный контроль, проверяли их общее состояние, наличие патологических симптомов и признаков интоксикации, отмечали аппетит, жажду, стул, мочеиспускание, массу тела, температуру тела, частоту сердечных сокращений и дыхательных движений в минуту. Контроль массы и ректальное измерение температуры тела проводили утром перед кормлением один раз в 7 дней перед последующим нанесением инсектоакарицидов. Взятие крови проводили до начала опыта и через 30 сут после начала применения препаратов. Кровь у животных брали натошак в первую половину дня из подкожной вены предплечья или латеральной/медиальной подколенной вены, используя вакуумные пробирки с активатором свертывания и антикоагулянт. Оценивали основные гематологические (лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, СОЭ) и биохимические показатели (АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевины, креатинин, общий белок, общий билирубин). Кровь до исследования хранили в холодильнике не более трех часов [4, 6, 8].

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием программы «Student-200» (Microsoft Excel).

Результаты и обсуждение

Ежедневное наблюдение за кошками и собаками в течение месяца показало, что общее

состояние животных опытных групп не отличалось от состояния животных контрольных групп. Они были бодрыми, активными, реакция на раздражители окружающей среды адекватная, аппетит и жажда без изменений, мочеиспускание и дефекация без особенностей. Общих признаков интоксикации отмечено не было.

Во всех группах собак и кошек до начала эксперимента, через 15 и 30 сут после применения препаратов статистически значимых изменений по массе тела не установлено. Во всех группах щенят и котят через 15 и 30 сут исследования при взвешивании отмечена динамика прироста массы тела в соответствии с их физиологическим ростом и развитием.

У всех подопытных кошек и котят, собак и щенят до начала эксперимента, через 15 и 30 сут после применения препаратов температура тела, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений в минуту находились в пределах референсных значений для данного вида и возраста животных.

У всех животных опытных и контрольных групп основные гематологические показатели, число эритроцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и скорость оседания эритроцитов, также находились в пределах референсных значений как до начала опыта, так и через 30 сут после нанесения препаратов (табл. 3, 4).

Таблица 3 [Table 3]

Морфологические показатели крови контрольных и опытных кошек и котят до и после применения препарата в повышенных дозах

[Morphological blood parameters of control and experimental cats and kittens before and after the use of the drug in increased doses] (n = 5, P > 0,05)

Время исследования [Study time]	Эритроциты, $10^{12}/л$ [Red blood cells, $10^{12}/l$]	Лейкоциты, $10^9/л$ [White blood cells, $10^9/l$]	Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g/l]	СОЭ, мм/час [ESR, mm/hour]
1	2	3	4	5
Кошки [Cats]				
Опытная группа 1 [Experimental Group 1]				
До опыта [Before the experience]	7,96±0,27	10,32±0,61	113,64±4,89	4,80±0,41
Через 30 сут [After 30 days]	8,00±0,22	10,08±0,59	112,58±4,92	4,80±0,21

Окончание таблицы 3 [End of table 3]

1	2	3	4	5
<i>Опытная группа 2 [Experimental Group 2]</i>				
До опыта [Before the experience]	7,68±0,41	11,18±0,52	113,44±3,34	3,80±0,21
Через 30 сут [After 30 days]	7,58±0,36	10,94±0,56	111,84±4,25	3,40±0,41
<i>Контрольная группа [Control group]</i>				
До опыта [Before the experience]	7,88±0,36	11,12±0,55	115,08±4,38	3,00±0,31
Через 30 сут [After 30 days]	7,94±0,34	11,72±0,53	117,32±4,48	3,40±0,54
<i>Коты [Kittens]</i>				
<i>Опытная группа 1 [Experimental Group 1]</i>				
До опыта [Before the experience]	7,50±0,27	12,16±0,31	109,90±5,01	4,60±0,51
Через 30 сут [After 30 days]	7,34±0,39	11,86±0,27	110,90±2,63	3,80±0,41
<i>Опытная группа 2 [Experimental Group 2]</i>				
До опыта [Before the experience]	7,28±0,26	11,42±0,33	120,26±3,47	4,20±0,71
Через 30 сут [After 30 days]	7,24±0,25	11,28±0,41	120,72±4,37	4,60±0,21
<i>Контрольная группа [Control group]</i>				
До опыта [Before the experience]	7,32±0,37	11,02±0,47	117,22±4,44	4,20±0,61
Через 30 сут [After 30 days]	7,38±0,33	11,80±0,41	121,82±5,15	4,00±0,51

Таблица 4 [Table 4]

Морфологические показатели крови контрольных и опытных собак и щенят до и после применения препарата в повышенных дозах
[Morphological blood parameters of control and experimental dogs and puppies before and after the use of the drug in increased doses] (n = 5, P > 0,05)

Время исследования [Study time]	Эритроциты, 10 ¹² /л [Red blood cells, 1012/l]	Лейкоциты, 10 ⁹ /л [White blood cells, 109/l]	Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g/l]	СОЭ, мм/час [ESR, mm/hour]
<i>Собаки [Dogs]</i>				
<i>Опытная группа 1 [Experimental Group 1]</i>				
До опыта [Before the experience]	6,72±0,23	10,08±0,71	140,84±4,44	2,40±0,21
Через 30 сут [After 30 days]	6,86±0,19	10,68±0,68	141,90±4,28	2,80±0,41
<i>Опытная группа 2 [Experimental Group 2]</i>				
До опыта [Before the experience]	7,16±0,21	10,56±0,58	132,44±2,79	3,40±0,51
Через 30 сут [After 30 days]	7,08±0,27	10,72±0,48	133,90±3,44	3,20±0,41
<i>Контрольная группа [Control group]</i>				
До опыта [Before the experience]	6,72±0,17	10,20±0,49	139,38±3,94	2,00±0,31
Через 30 сут [After 30 days]	6,80±0,25	10,74±0,57	138,26±3,76	2,40±0,51
<i>Щенки [Puppies]</i>				
<i>Опытная группа 1 [Experimental Group 1]</i>				
До опыта [Before the experience]	6,86±0,15	10,16±0,58	115,10±5,49	3,80±0,41
Через 30 сут [After 30 days]	6,92±0,09	10,08±0,68	126,14±3,46	4,20±0,61
<i>Опытная группа 2 [Experimental Group 2]</i>				
До опыта [Before the experience]	6,46±0,17	10,80±0,61	120,14±4,04	3,00±0,51
Через 30 сут [After 30 days]	6,44±0,09	10,68±0,59	130,64±3,38	3,20±0,41
<i>Контрольная группа [Control group]</i>				
До опыта [Before the experience]	6,90±0,23	10,24±0,58	117,28±3,96	3,60±0,51
Через 30 сут [After 30 days]	6,98±0,18	10,56±0,55	127,48±2,24	3,20±0,41

У всех животных опытных и контрольных групп в результатах исследования Биохимические показатели сыворотки крови, АСТ, АЛТ, ЩФ, мочевины, креатинина, общий белок, об-

щий билирубин, у всех подопытных животных находились в пределах физиологической нормы как до начала опыта, так и через 30 сут после нанесения препаратов (табл. 5, 6).

Таблица 5 [Table 5]
Биохимические показатели сыворотки крови контрольных и опытных кошек и котят до и после применения препарата в повышенных дозах [Biochemical parameters of blood serum of control and experimental cats and kittens before and after the use of the drug in increased doses] (n = 5, P > 0,05)

Время исследования [Study time]	АсАТ, ЕД/л [AST, Units/l]	АлАТ, ЕД/л [ALT, Units/l]	ЩФ, ЕД/л [ALKP, Units/l]	Мочевина, ммоль/л [UREA, mmol/l]	Креатинин, мкмоль/л [CREA, mmol/l]	Общий белок, г/л [TP, g/l]	Общий билирубин, мкмоль/л [TBIL, mmol/l]
Кошки [Cats]							
Опытная группа 1 [Experimental Group 1]							
До опыта [Before the experience]	17,30±1,17	31,68±1,40	41,48±3,75	7,86±0,42	100,00±2,66	66,68±1,52	5,54±0,37
Через 30 сут [After 30 days]	17,44±1,31	32,00±1,67	42,34±3,53	7,68±0,39	100,30±2,81	66,52±1,27	5,64±0,47
Опытная группа 2 [Experimental Group 2]							
До опыта [Before the experience]	40,38±4,94	36,08±1,45	55,38±5,94	6,08±1,45	86,08±7,45	66,08±4,45	4,08±1,45
Через 30 сут [After 30 days]	41,60±5,61	5,88±0,43	71,63±2,61	8,88±0,43	85,88±4,43	62,88±3,43	5,88±0,43
Контрольная группа [Control group]							
До опыта [Before the experience]	31,98±5,47	41,98±5,47	61,78±4,47	8,98±3,47	81,98±5,48	57,98±8,47	4,98±3,47
Через 30 сут [After 30 days]	28,74±1,54	28,74±1,54	68,74±2,54	8,74±1,54	98,74±6,44	58,73±4,53	8,74±0,54
Котята [Kittens]							
Опытная группа 1 [Experimental Group 1]							
До опыта [Before the experience]	39,96±3,40	36,66±5,40	79,96±2,40	9,96±0,40	69,96±3,40	70,06±1,40	8,96±1,40
Через 30 сут [After 30 days]	25,70±1,46	35,70±1,31	79,70±3,46	5,70±0,46	65,70±1,46	67,03±1,40	7,80±1,44
Опытная группа 2 [Experimental Group 2]							
До опыта [Before the experience]	22,50±4,34	21,50±3,34	71,50±8,32	5,90±4,34	110,50±4,34	71,50±4,34	4,50±4,34
Через 30 сут [After 30 days]	27,74±1,74	23,14±4,74	77,74±8,71	5,74±1,74	114,75±1,7	27,74±1,74	4,64±1,74
Контрольная группа [Control group]							
До опыта [Before the experience]	30,70±2,37	36,70±2,37	66,20±2,98	6,70±2,37	120,34±7,31	55,40±2,33	6,70±2,30
Через 30 сут [After 30 days]	34,56±1,44	44,56±1,44	64,54±1,84	8,55±3,34	121,56±7,44	51,56±4,44	4,56±1,40

Таблица 6 [Table 6]

Биохимические показатели сыворотки крови контрольных и опытных собак и щенят до и после применения препарата в повышенных дозах
[Biochemical parameters of blood serum of control and experimental dogs and puppies before and after the use of the drug in increased doses] (n = 5, P > 0,05)

Время исследования [Study time]	АсАТ, ЕД/л [AST, Units/l]	АлАТ, ЕД/л [ALT, Units/l]	ЩФ, ЕД/л [ALKP, Units/l]	Мочевина, ммоль/л [UREA, mmol/l]	Креатинин, мкмоль/л [CREA, mmol/l]	Общий белок, г/л [TP, g/l]	Общий билирубин, мкмоль/л [TBIL mmol/l]
Собаки [Dogs]							
Опытная группа 1 [Experimental Group 1]							
До опыта [Before the experience]	38,36±2,14	48,55±2,18	58,33±2,14	8,36±1,14	118,32±7,14	65,36±5,14	8,30±1,14
Через 30 сут [After 30 days]	32,98±2,06	42,98±2,04	52,98±3,01	7,97±1,06	112,88±7,06	62,78±5,04	8,98±2,00
Опытная группа 2 [Experimental Group 2]							
До опыта [Before the experience]	30,28±3,60	40,88±3,80	60,68±3,50	3,28±0,10	114,28±4,61	40,28±3,77	4,28±1,60
Через 30 суток [After 30 days]	30,80±2,21	40,80±3,21	61,80±3,70	5,80±2,21	110,80±4,21	41,28±3,27	4,89±2,21
Контрольная группа [Control group]							
До опыта [Before the experience]	36,74±3,26	46,74±3,26	36,74±3,89	6,74±3,06	98,78±7,36	56,74±3,26	6,74±3,26
Через 30 сут [After 30 days]	32,52±1,89	42,52±1,89	32,52±1,96	5,52±1,07	100,82±7,88	52,52±1,89	4,52±1,84
Щенята [Puppies]							
Опытная группа 1 [Experimental Group 1]							
До опыта [Before the experience]	28,32±3,37	48,32±3,37	66,32±2,11	7,32±2,07	88,38±3,99	69,32±3,14	8,34±2,37
Через 30 сут [After 30 days]	24,28±1,73	44,28±1,73	65,28±3,01	4,28±1,03	74,28±2,79	64,28±1,87	4,28±2,04
Опытная группа 2 [Experimental Group 2]							
До опыта [Before the experience]	38,24±2,17	48,24±2,17	58,27±5,13	8,24±0,17	49,24±1,14	58,55±2,19	4,24±2,66
Через 30 сут [After 30 days]	27,34±1,57	47,34±1,57	52,31±5,52	7,34±0,33	50,34±1,47	57,31±1,52	6,34±1,56
Контрольная группа [Control group]							
До опыта [Before the experience]	25,34±2,84	49,34±2,84	59,34±2,83	8,34±0,11	99,34±2,35	68,34±2,11	9,58±2,80
Через 30 сут [After 30 days]	23,82±1,48	43,82±1,98	53,22±1,40	4,80±0,48	91,52±1,77	63,82±1,98	4,84±1,88

Заключение

Проведенные исследования показали безопасность применения испытуемых препаратов. Препараты «Инсакар Тотал С Плюс» и «Инсакар Тотал К Плюс» в 1,5 и 2 раза увеличенных терапевтических дозах, применяемых четырехкратно с интервалом 7 сут, не оказывают негативного воздействия на плотоядных животных разных возрастов. Изменений в поведении, температуре и массе тела, физическом состоянии, клиническом статусе, гематологических показателях крови и функций внутренних органов, отмечено не было.

Летальные исходы за период проведения исследований не регистрировали.

Список источников

1. Арисов М. В., Артемов В. В., Гламаздин И. Г., Демин А. И. Исследование переносимости комплексного противопаразитарного препарата «Инспектор ошейник» // Российский паразитологический журнал. 2016. Т. 38, Вып. 4. С. 547-553.
2. Арисов М. В., Степанов А. А. Токсикологическая оценка инсектоакарицидного препарата Инсакар при арахноэнтомозах плотоядных животных // Российский паразитологический журнал. 2012. № 1. С. 98-103.
3. Арисов М. В., Степанов В. А., Смирнова Е. С. Фармако-токсикологическая оценка комплексного противопаразитарного препарата для собак и кошек // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. 2014. № 4. С. 36-39.
4. Абрашова Т. В., Гуцин Я. А., Ковалева М. А., Рыбакова А. В., Селезнева А. И., Соколова А. П., Ходько С. В. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. Справочник. СПб.: ЛЕМА, 2013. 118 с.
5. Гост 13-5-2/1062. Ветеринарные препараты. Показатели качества. Требования и нормы. М., 1997.
6. Кондрахин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. Справочник. М.: КолосС, 2004. 520 с.
7. Миронов А. М. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
8. Методы лабораторных исследований и испытаний медико-профилактических дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: руководство. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. 615 с.
9. Платонова А. О., Авсеева В. А. Современные Инсектоакарициды // Аллея науки. 2018. Т. 6. № 6 (22). С. 411-413.
10. Правила проведения доклинических и клинических исследований. Приказ Минсельхоза от 16.03.2018 № 101.
11. Степанов В. А., Арисов М. В., Смирнова Е. С. Токсикологическая оценка и инсектоакарицидная эффективность препаратов «РольфКлуб 3D спрей для собак» и «РольфКлуб 3D спрей для кошек» // Российский паразитологический журнал. 2014. № 3 (29). С. 112-117.
12. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.
13. Проекты инструкций по ветеринарному применению лекарственных препаратов «Инсакар Тотал С Плюс» и «Инсакар Тотал К Плюс».

Статья поступила в редакцию 30.11.2022; принята к публикации 10.02.2023

Об авторах:

Махватова Надежда Владимировна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, аспирант, ORCID ID: 0000-0002-3078-9335, nadya.mahvatova@ya.ru

Качанова Екатерина Олеговна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0002-9222-0531, kachanova@vniigis.ru

Вклад соавторов:

Махватова Надежда Владимировна – проведение исследований, критический анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Качанова Екатерина Олеговна – анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Arisov M. V., Glamazdin I. G., Dyomin A. I., Artemov V. V. Tolerability research of complex antiparasitic preparation «Inspector collar». *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2016; 38 (4): 547–553. (In Russ.)
2. Arisov M. V., Stepanov A. A. Toxicological assessment of Insacar insecticidal drug in arachnoentomoses of carnivorous animals. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2012; 1: 98–103. (In Russ.)
3. Arisov M. V., Stepanov V. A., Smirnova E. S. Pharmaco-toxicological evaluation of a complex antiparasitic drug for dogs and cats. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Melkiye domashniye i dikiye zhivotnyye = Russian Veterinary Journal. Small domestic and wild animals*. 2014; 4: 36–39. (In Russ.)
4. Abrashova T. V., Gushchin Ya. A., Kovaleva M. A., Rybakova A. V., Selezneva A. I., Sokolova A. P., Khodko S. V. Reference Book. Normal physiological, biochemical and biometric parameters of experimental animals. St. Petersburg, LEMA, 2013. 118. (In Russ.)
5. GOST 13-5-2/1062. Veterinary drugs. Quality indicators. Requirements and norms. Moscow, 1997. (In Russ.)
6. Kondrakhin I. P. Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics. Handbook. Moscow, KolosS, 2004; 520. (In Russ.)
7. Mironov A. M. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part 1. Moscow, Vulture and K, 2012; 944. (In Russ.)
8. Laboratory research and testing methods for medical and prophylactic disinfectants to assess their efficacy and safety. Guidelines. Moscow, Federal Center of Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2010; 615. (In Russ.)
9. Platonova A. O., Avseyeva V. A. Modern Insectoacaricides. *Alleya nauki = Alley of Science*. 2018; 6. No. 6 (22): 411–413. (In Russ.)
10. Rules for conducting preclinical and clinical studies. Order of the Ministry of Agriculture of 16.03.2018 № 101. (In Russ.)
11. Stepanov V. A., Arisov M. V., Smirnova E. S. Toxicological assessment and insecticidal efficacy of the preparations "RolfClub 3D spray for dogs" and "RolfClub 3D spray for cats". *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2014; 3 (29): 112–117. (In Russ.)
12. Khabriev R. U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, Medicine, 2005; 832. (In Russ.)
13. Draft instructions on the veterinary use of medicines "Insakar Total C Plus" and "Insakar Total K Plus".

The article was submitted 30.11.2022; accepted for publication 10.02.2023

About the authors:

Makhvatova Nadezhda V., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), Moscow, Russia, Postgraduate Student, ORCID ID: 0000-0002-3078-9335, nadya.mahvatova@ya.ru

Kachanova Ekaterina O., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Cand. Sc. Biol., ORCID ID: 0000-0002-9222-0531, kachanova@vniigis.ru

Contribution of co-authors:

Makhvatova Nadezhda V. – research, analysis and interpretation of the obtained data, article preparation.

Kachanova Ekaterina O. – analysis and interpretation of the obtained data, preparation of the article.

All authors have read and approved the final manuscript.