

Научная статья

УДК 619:615.28

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-274-285>

Влияние ивермектин содержащего препарата в рекомендуемой и повышенной дозах на организм взрослых собак и кошек

Михаил Владимирович Арисов¹, Алексей Александрович Степанов²

^{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» (ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), Москва, Россия

¹ director@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2103-8468>

² a.stepanov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-4554>

Аннотация

Цель исследования – изучить влияние ивермектин содержащего препарата в рекомендуемой и повышенной дозах на организм взрослых собак и кошек.

Материалы и методы. Изучение переносимости препарата на собаках и кошках проводили в условиях Подольской опытно-производственной базы ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН на 24 клинически здоровых животных, которые по принципу аналогов были разделены на опытные группы по 6 голов в каждой. Препарат применяли семь раз с интервалом 3 сут первой опытной группе в терапевтической дозе 0,2 мг ивермектина на 1 кг массы тела, второй опытной группе – 0,6 мг ивермектина на 1 кг массы тела. Ввели ежедневное наблюдение за общим состоянием собак и кошек; на 20 и 34-е сутки опыта отбирали пробы крови для исследования некоторых морфологических и биохимических показателей. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2016; использовали парный t-критерий Стьюдента для зависимых выборок.

Результаты и обсуждение. Исследуемый ивермектин содержащий препарат при длительном применении в терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на общее состояние взрослых собак и кошек, их физиологический статус и поведение, на морфологические и биохимические показатели крови. При применении препарата в трехкратно увеличенной дозе у трех собак и одной кошки отмечено угнетение, которое самопроизвольно исчезло в течение 48 ч. У животных из второй опытной группы отмечали развитие аллергической реакции, снижение функциональной активности печени и почек, интенсивности обменных процессов и дестабилизацию системы красной крови. На 34-е сутки эксперимента вышеуказанные изменения у собак и кошек отсутствовали, что свидетельствует о восстановлении физиолого-биохимического статуса у опытных животных.

Ключевые слова: собаки, кошки, переносимость, безопасность, ивермектин

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

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Арисов М. В., Степанов А. А. Влияние ивермектин содержащего препарата в рекомендуемой и повышенной дозах на организм взрослых собак и кошек // Российский паразитологический журнал. 2024. Т. 18. № 3. С. 274–285.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-274-285>

© Арисов М. В., Степанов А. А., 2024



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

Original article

Effects of ivermectin-containing drug in recommended and increased doses on adult dogs and cats

Mikhail V. Arisov¹, Alexey A. Stepanov²

^{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

¹director@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2103-8468>

²a.stepanov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-4554>

Abstract

The purpose of the research is to study the effects of ivermectin-containing drug in recommended and increased doses on adult dogs and cats.

Materials and methods. The drug tolerance on dogs and cats was studied on 24 clinically healthy animals that were divided into experimental groups of 6 animals each, according to the principle of analogs, at the Podolsk Experimental Production Base of the VNIIP – FSC VIEV. The drug was administered seven times with a 3-day interval at a therapeutic dose of 0.2 mg of ivermectin per 1 kg of body weight to the first experimental group; and 0.6 mg of ivermectin per 1 kg of body weight to the second experimental group. The overall health status of the dogs and the cats was monitored daily, and blood samples were taken on days 20 and 34 of the experiment to study some morphological and biochemical parameters. Statistical data was processed in Microsoft Excel 2016 using the paired Student's t-test for dependent samples.

Results and discussion. The studied ivermectin-containing drug had no negative effects on the adult dogs and cats' overall health status, physiological status and behavior, or morphological and biochemical blood parameters. When using the drug in a threefold increased dose, three dogs and one cat showed depression which spontaneously disappeared within 48 hours. In addition, the animals from the second experimental group developed an allergic reaction, decreased functional activity of the liver and kidneys, and metabolic processes intensity, and red blood system destabilization. On day 34 of the experiment, the above changes were absent in the dogs and the cats, which indicates the restored physiological and biochemical status in the experimental animals.

Keywords: dogs, cats, tolerance, safety, ivermectin

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

There is no conflict of interests.

For citation: Arisov M. V., Stepanov A. A. Effects of ivermectin-containing drug in recommended and increased doses on adult dogs and cats. *Rossiyskiy parazitologicheskij zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2024; 18(3):274–285. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-274-285>

© Arisov M. V., Stepanov A. A., 2024

Введение

С каждым годом рынок ветеринарных препаратов для мелких домашних животных расширяется за счет новых противопаразитарных средств, состоящих из разных химических групп. В борьбе с экто- и эндопаразитами животных успешно используют препараты на основе макроциклических лактонов из двух классов: авермектинов и мильбемицинов [11].

Полусинтетическое производное авермектина – ивермектин состоит из смеси изомеров 22,23-дегидроавермектина B1a (~90%) и B1b (~10%). В качестве действующего вещества входит в состав многих ветеринарных антипаразитарных препаратов широкого спектра действия, обладает инсектицидной, акарицидной и нематодоцидной активностью [21]. Ивермектин стимулирует выделение гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в пресинаптических

нейронах. ГАМК – универсальный тормозной медиатор, блокирующий постсинаптическую стимуляцию соседних нейронов у нематод или мышечных волокон у паразитических членистоногих, что приводит к параличу и последующей гибели паразитов. Обладая высокой липофильностью, соединение накапливается в жировой ткани животных, что обуславливает его медленное высвобождение и достаточно продолжительную циркуляцию в крови [15].

Ветеринарные препараты на основе ивермектина для собак и кошек представлены в разных лекарственных формах. Это растворы для наружного применения, полимерные ленты, суспензии для приема внутрь, растворы для инъекций и др. При этом каждая лекарственная форма имеет свои преимущества и недостатки. В частности, подкожное или внутримышечное введение ивермектина может привести к развитию местной воспалительной реакции и появлению болевого синдрома [12]. Поэтому, на наш взгляд, удобной лекарственной формой для использования ивермектина является таблетированная форма. Наряду с этим ее применение снижает риск ошибок при дозировании. Так, научно-исследовательской компанией разработан ивермектин содержащий препарат в форме таблеток для приема внутрь Инсектал комбо таблетки.

Внедрение нового лекарственного средства в ветеринарную практику должно осуществляться при условии детального изучения его безопасности и эффективности в ходе доклинических и клинических исследований. В рамках доклинического исследования обязательным является изучение переносимости терапевтической и повышенных доз препарата при многократном введении на целевых здоровых видах животных. Это необходимо для выявления возможных органов-мишеней, побочных действий и нежелательных реакций, а также потенциальной обратимости токсических эффектов, которые могут возникнуть у животных после применения исследуемого препарата в разных дозах [1, 2].

Токсикологические свойства ивермектин содержащих препаратов рассмотрены во многих работах. При этом основными мишенями токсического действия ивермектина являются иммунная система, печень, почки, а также некоторые звенья обменных процессов [5, 7-9, 12, 14, 17, 22].

Цель нашей работы – изучение влияния ивермектин содержащего препарата в рекомендуемой и повышенной дозах на организм взрослых собак и кошек.

Материалы и методы

Исследуемый препарат представляет собой двояковыпуклые таблетки от белого до бежевого цвета, овальной формы с риской по центру. Содержит в качестве действующего вещества ивермектин, а также вспомогательные компоненты. Данное средство представлено в трех модификациях. Максимальная терапевтическая доза составляет 0,2 мг ивермектина на 1 кг массы тела животного.

Изучение переносимости препарата на собаках и кошках проводили в условиях Подольской опытно-производственной базы ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Животных содержали в групповых вольерах, кормили сухим полнорационным кормом, обеспечивали свободный доступ к воде.

В опыт были отобраны клинически здоровые животные: 12 беспородных собак 1–2-летнего возраста и 12 беспородных кошек 2–3-летнего возраста. Животные по принципу аналогов были разделены на две опытные группы по 6 голов в каждой. Препарат применяли перорально индивидуально, в основном, вводили принудительно на корень языка после кормления семь раз с интервалом 3 сут. Выбранная продолжительность применения препарата в эксперименте обусловлена проектом инструкции по применению (режимом дозирования). Первой опытной группе задавали препарат в дозе 0,2 мг ивермектина на 1 кг массы тела; второй опытной группе увеличивали дозу в 3 раза – 0,6 мг ивермектина на 1 кг массы тела.

В течение 34 сут вели наблюдение за общим состоянием собак и кошек, их поведением, приемом корма и воды; до начала опыта, на первые сутки (20-е сутки опыта) и через 15 сут (34-е сутки опыта) после последнего введения препарата отбирали пробы крови для исследования некоторых морфологических и биохимических показателей. Кровь у животных брали в утреннее время до кормления из подкожной вены предплечья, используя вакуумные пробирки с активатором свертывания или антикоагулянтом. Подсчет форменных элементов крови, определение уровня

гемоглобина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации глюкозы, общего белка, альбуминов, общего билирубина, мочевины, креатинина, активности аланинамино- и аспаратаминотрансфераз (АЛТ, АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы (КК) и α -амилазы проводили по общепринятым методикам [10].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2016; использовали парный t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми (достоверными) при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Длительное применение исследуемого препарата в терапевтической дозе не вызывало каких-либо видимых токсических эффектов и нарушений со стороны общего состояния животных. Кошки и собаки активно принимали корм и пили воду; их поведенческие реакции, физиологические функции и условные рефлексы были сохранены; они были подвижны и энергичны. При применении препарата в трехкратно увеличенной терапевтической дозе у трех собак и одной кошки отмечали угнетение, которое самопроизвольно исчезало в течение двух суток.

У всех животных из первой опытной группы морфологические показатели крови на 20 и 34-е сутки эксперимента статистически значимо не отличались от значений до опыта и находились в пределах референсных значений для каждого вида животного (табл. 1) [13].

У собак и кошек, получавших трехкратно увеличенную дозу, на 20-е сутки опыта выявлено достоверное снижение числа эритроцитов на 12,0% ($P < 0,05$) и 6,4% соответственно по сравнению со значениями до опыта. Также отмечено статистически значимое снижение концентрации гемоглобина на 2,3% ($P < 0,05$) у собак и на 7,9% у кошек по сравнению с фоновыми значениями.

Показатели системы красной крови напрямую отражают уровень оксигенации органов и тканей в организме животного. Поэтому полученные данные обуславливают изменения их общего состояния на фоне применения высоких доз препарата, которое проявилось в форме угнетения. Кроме того, нарушение функционирования эритроцитарной системы

возможно при гепатопатиях различного генеза [20]. В работах некоторых авторов отмечен гепатотоксический эффект ивермектина [9, 17, 19]. Также, в зарубежных источниках у животных отмечают ярко выраженные изменения общего состояния на фоне применения ивермектина, а именно бледность слизистых оболочек, слабость, брадикардию, урежение дыхания и др. [24].

У собак и кошек из второй опытной группы на 20-е сутки эксперимента установлено достоверное повышение числа лейкоцитов на 3,6% ($P < 0,05$) и 7,2% соответственно по сравнению с данными до опыта. Подобное отмечено в работе М. S. Sajid и др. [25].

О возможном токсическом действии ивермектина может также указывать достоверное снижение числа тромбоцитов на 2,7% у собак и 7,1% у кошек.

Через 15 сут после последнего применения исследуемого препарата оценка морфологических показателей крови животных из второй опытной группы показала отсутствие статистически значимых изменений по сравнению с данными до опыта, демонстрируя запуск механизмов адаптации, направленных на нормализацию параметров гомеостаза на фоне повышенной дозы ивермектина содержащего препарата.

Лейкоцитарная формула позволяет оценить состояние иммунной системы, уровень иммунологической и общей неспецифической реактивности организма [13]. Лейкограммы крови животных из первой опытной группы свидетельствуют об отсутствии патологических процессов в отношении гемопоэза в их организме в течение всего эксперимента (табл. 2).

У кошек и собак из второй опытной группы на 20-е сутки опыта отмечено достоверное увеличение процента эозинофилов в 2,5 раза ($P < 0,001$) и 2,6 раза соответственно, при этом их процентное содержание находилось на верхней границе физиологической нормы [13]. В конце эксперимента изменений в количестве эозинофилов не выявлено, что свидетельствует об угасании аллергической реакции в организме животных из второй опытной группы.

Контроль биохимических показателей крови позволяет оценить состояние внутренних

Таблица 1 [Table 1]

Морфологические показатели крови животных (n = 6)
[Morphological blood parameters of the animals]

Время исследования, сутки [Study period]	Эритроциты, × 10 ¹² /л [Erythrocytes, × 10 ¹² /L]	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л [Leukocytes, × 10 ⁹ /L]	Гемоглобин, г/л [Hemoglobin, g/L]	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л [Platelets, × 10 ⁹ /L]	СОЭ, мм/ч [ESR, mm/h]
Собаки [Dogs]					
Опытная группа 1 [Experimental group 1]					
До опыта [Before experiment]	6,97±0,81	9,13±0,57	147,33±9,31	349,17±15,64	1,08±0,49
Через, сут [After, days]					
20	6,70±0,81	9,38±0,67	145,83±10,42	345,00±18,04	0,92±0,20
34	6,82±0,90	9,23±0,61	146,83±9,75	346,17±17,62	1,00±0,55
Опытная группа 2 [Experimental group 2]					
До опыта [Before experiment]	6,85±0,45	9,07±0,30	140,67±9,07	408,00±23,05	0,83±0,26
Через, сут [After, days]					
20	6,03±0,46*	9,40±0,30*	137,50±9,33*	397,17±19,24*	0,67±0,26
34	6,57±0,43	9,17±0,26	140,33±9,95	406,50±22,28	0,75±0,27
Кошки [Cats]					
Опытная группа 1 [Experimental group 1]					
До опыта [Before experiment]	7,83±0,46	12,83±1,20	128,67±9,99	465,67±56,17	1,42±0,67
Через (сут) [After, days]					
20	7,58±0,50	13,07±1,41	126,67±9,29	462,00±55,38	1,25±0,61
34	7,80±0,52	12,85±1,18	128,83±9,79	463,33±56,83	1,33±0,82
Опытная группа 2 [Experimental group 2]					
До опыта [Before experiment]	7,87±0,52	13,08±1,05	117,67±12,85	476,33±60,15	1,17±0,68
Через, сут [After, days]					
20	7,37±0,44*	14,02±1,25*	108,33±11,50*	442,50±59,80*	0,92±0,59
34	7,73±0,47	13,28±1,15	115,50±12,90	468,33±62,84	1,00±0,55

Примечание. [Note]. * – P < 0,05

Таблица 2 [Table 2]

Лейкограмма (%) крови кошек и собак (n = 6)
[Cats and dogs' leukogram (%)]

Время исследования, сутки [Study period]	Б [B]	Э [E]	Нейтрофилы [Neutrophils]			Л [L]	М [M]
			Ю [J]	П [BN]	С [S]		
Собаки [Dogs]							
Опытная группа 1 [Experimental group 1]							
До опыта [Before experiment]	0,17±0,41	3,33±1,21	0	2,50±1,38	63,17±3,31	29,33±2,58	1,50±0,55
Через, сут [After, days]	0,33±0,52	4,01±0,63	0	2,00±0,89	62,33±3,62	30,00±2,61	1,33±0,52
	0,17±0,41	3,50±1,05	0	2,17±1,17	63,50±3,33	29,00±4,05	1,66±0,52
Опытная группа 2 [Experimental group 2]							
До опыта [Before experiment]	0,33±0,52	3,50±1,05	0	2,84±0,98	60,00±4,10	31,50±2,88	1,83±0,75
Через, сут [After, days]	0,17±0,41	9,00±0,63*	0	2,00±0,63	58,50±3,62	28,50±2,95	1,83±0,75
	0,17±0,41	3,67±1,03		3,00±0,89	60,83±1,84	30,50±1,23	1,83±0,75
Кошки [Cats]							
Опытная группа 1 [Experimental group 1]							
До опыта [Before experiment]	0,50±0,55	3,00±0,89	0	6,00±1,90	43,17±1,72	45,00±2,97	2,33±1,03
Через, сут [After, days]	0,33±0,52	4,66±0,82	0	5,17±1,33	42,17±2,04	45,17±1,84	2,50±1,05
	0,50±0,55	3,83±0,98		5,17±1,33	42,17±2,04	46,00±2,68	2,33±0,82
Опытная группа 2 [Experimental group 2]							
До опыта [Before experiment]	0,33±0,52	3,17±1,17	0	4,50±1,05	42,33±1,63	46,67±2,42	3,00±1,27
Через, сут [After, days]	0,17±0,41	7,83±0,75*	0	3,83±0,98	41,17±1,17	45,00±1,41	2,00±1,27
	0,33±0,52	3,83±1,17	0	4,50±0,55	42,33±1,63	46,17±2,48	2,83±0,98

Примечание. [Note]. * – P < 0,05. Б – базофилы, Э – эозинофилы, Ю – юные нейтрофилы, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Л – лимфоциты, М – моноциты
[B – basophils, E – eosinophils, J – juvenile neutrophils, BN – banded neutrophils, S – segmented neutrophils, L – lymphocytes, M – monocytes]

органов и интенсивность обмена веществ у животных после длительного применения ивермектин содержащего препарата в разных дозах (табл. 3).

У собак и кошек из первой опытной группы исследуемые биохимические показатели на 20 и 34-е сутки опыта статистически значимо не отличались от фона и находились в пределах референсных значений.

В результате анализа некоторых биохимических показателей крови у животных из второй опытной группы выявлены следующие статистически значимые изменения на 20-е сутки эксперимента: снижение концентрации глюкозы на 9,7% у собак и 7,1% у кошек, снижение активности α -амилазы на 8,2% у собак и 2,2% у кошек. Указанное свидетельствует о снижении интенсивности углеводно-энергетического обмена. Наряду с этим, установлено снижение активности щелочной фосфатазы на 18,0% у собак и 6,4% у кошек, которая регулирует уровень глюкозы в крови [16].

Выявлено снижение концентрации общего белка на 9,1% у собак и 2,7% у кошек, снижение концентрации альбуминов на 11,4% у собак и 5,4% у кошек. Это, возможно, указывает на снижение белково-синтезирующей функции печени, а также на преобладание катаболических процессов над анаболическими [16]. Заявленное, возможно, также обусловлено достоверным повышением концентрации мочевины в крови на 20-е сутки у опытных животных.

Аспаратамино- и аланинаминотрансферазы являются чувствительными индикаторами повреждения гепатоцитов, вызванного различными токсикантами [18]. В наших исследованиях отмечена лишь тенденция к увеличению активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы, что может быть связано с повышением напряженности обменных процессов [16].

Известно, что печень обеспечивает синтез и регулирует обмен гликогена, при этом сохраняя стабильность гликемии [3]. Поэтому, возможно, снижение интенсивности углеводно-энергетического обмена связано с повышенной нагрузкой в течение эксперимента на этот орган. Кроме того, на 20-е сутки эксперимента у животных отмечена тенденция к увеличению концентрации общего билирубина,

что, возможно, обусловлено повреждением клеток печени токсического происхождения.

Лактатдегидрогеназа является ферментом, играющим важную роль в общем метаболизме организма и отражающим степень выраженности внутритканевой гипоксии. Достоверное увеличение активности лактатдегидрогеназы в крови животных из второй опытной группы на 13,6% у собак и 8,8% у кошек, а также вышеописанные изменения числа эритроцитов и концентрации гемоглобина, возможно, свидетельствуют о повышении доли бескислородного гликолиза. Известно, что данный процесс сопровождается увеличением концентрации продуктов гликолитических реакций, а также вероятным развитием метаболического ацидоза [23]. Подобное отмечено в исследованиях на сельскохозяйственной птице на фоне применения высоких доз ивермектина [22].

Процесс мочеобразования, а также свои основные гомеостатические функции почки осуществляют посредством процессов фильтрации компонентов плазмы крови, реабсорбции, секреции и синтеза ряда веществ. Интенсивность выделения с мочой многих водорастворимых продуктов обмена определяется уровнем клубочковой фильтрации [4]. Изменение концентрации мочевины в сторону повышения может свидетельствовать об изменении работы почек, а именно о возможном снижении фильтрации в почечных клубочках и понижении их выделительной функции [6]. На 20-е сутки опыта отмечен достоверный рост концентрации мочевины на 11,2% у собак и 5,2% у кошек. Статистически значимое увеличение концентрации креатинина также указывает на низкую фильтрационную способность клубочкового аппарата почек. На 12,7% у собак и 5,9% у кошек данный показатель был достоверно выше по сравнению с результатами до опыта.

Анализ полученных результатов по морфологическим и биохимическим показателям крови у животных из второй опытной группы по сравнению с результатами, полученными до опыта, свидетельствует о том, что испытанная повышенная доза препарата Инсектал комбо таблетки при длительном применении влияет на функционирование печени и почек. На 34-е сутки опыта в результате исследе-

Таблица 3 [Table 3]

Биохимические показатели крови кошек и собак (M±SD; n=6)
[Blood chemistry values in the cats and dogs (M±SD; n=6)]

Срок исследования [Study period]	Глюкоза, ммоль/л [Glucose, mmol/L]	Белок общий, г/л [Total protein, g/L]	Альбу-мины, г/л [Albumins, g/L]	Билирубин об-щий, мкмоль/л [Total bilirubin, μmol/L]	АЛТ, Ед/л [ALT, U/L]	АСТ, Ед/л [ACT, U/L]	ЩФ, Ед/л [ALP, U/L]	ЛДГ, Ед/л [LDH, U/L]	КК, Ед/л [CK, U/L]	α-амилаза, Ед/л [α-amylase, U/L]	Мочевина, ммоль/л [Urea, mmol/L]	Креатинин, мкмоль/л [Creatinine, μmol/L]
Собаки [Dogs]												
Опытная группа 1 [Experimental group 1]												
До опыта [Before experiment]	5,08±0,51	58,75±2,82	34,80±2,24	4,35±0,39	22,90±2,24	29,63±3,03	27,28±3,99	70,77±8,08	80,07±4,99	554,73±110,82	7,40±0,79	80,78±11,13
Через, сут [After, days] 20 34	4,95±0,43 5,07±0,43	57,75±2,84 58,33±1,72	33,15±2,03 34,08±2,14	4,32±0,57 4,33±0,48	23,22±2,61 23,23±1,95	30,23±3,48 30,20±2,39	27,43±4,50 27,65±4,27	72,00±6,71 72,18±9,91	81,10±5,92 80,15±6,01	548,08±103,32 550,25±107,67	7,28±0,88 7,33±0,83	81,95±9,58 81,33±10,75
Опытная группа 2 [Experimental group 2]												
До опыта [Before experiment]	5,17±0,29	61,68±6,41	30,72±2,81	4,97±0,48	24,30±3,69	31,57±4,82	31,30±7,28	88,45±10,62	75,55±8,63	537,28±44,01	5,82±0,79	77,73±9,12
Через, сут [After, days] 20 34	4,67±0,30* 4,98±0,38	56,05±4,86* 60,37±5,73	27,22±2,51* 30,08±2,62	5,02±0,44 4,98±0,43	26,83±3,26 25,53±4,23	34,90±4,26 33,17±5,52	25,68±4,77* 30,47±6,21	100,45±12,99* 88,65±10,17	75,80±8,28 75,78±8,63	493,00±27,16* 533,99±42,43	6,47±0,54* 5,85±0,66	87,57±12,66* 78,37±8,50
Кошки [Cats]												
Опытная группа 1 [Experimental group 1]												
До опыта [Before experiment]	4,85±0,67	63,55±4,85	31,03±2,30	5,22±0,62	27,18±3,65	35,32±4,74	51,67±5,02	75,18±8,49	322,10±63,38	697,37±3,37	7,50±0,87	93,35±6,34
Через, сут [After, days] 20 34	4,40±0,52 4,90±0,74	60,23±3,20 62,88±3,78	30,97±2,91 31,43±2,20	5,37±0,83 5,30±0,66	28,02±2,33 27,45±3,13	36,33±3,06 35,68±4,07	50,42±5,68 50,92±5,38	76,83±8,60 75,40±8,67	325,18±64,39 323,10±63,39	694,05±63,17 695,97±64,90	7,47±0,84 7,48±0,86	94,07±6,95 93,72±6,74
Опытная группа 2 [Experimental group 2]												
До опыта [Before experiment]	4,77±0,61	61,97±3,45	31,27±2,92	4,97±0,68	28,73±2,63	37,33±3,41	53,18±7,35	90,57±12,49	305,78±44,66	693,80±54,32	7,18±0,88	88,57±8,67
Через, сут [After, days] 20 34	4,43±0,56* 4,57±0,55	60,28±4,42* 61,18±3,76	29,57±2,86* 30,88±2,93	5,32±0,69 5,12±0,60	31,08±1,01 29,28±2,61	40,42±1,28 38,05±3,39	49,78±6,15* 51,63±6,67	98,55±10,28* 92,82±12,45	306,37±44,35 306,30±44,76	678,22±47,35* 688,20±50,60	7,55±0,66* 7,30±0,80	93,82±6,19* 90,13±7,51

Примечание. [Note]. * – P<0,05

дования данных биохимических показателей крови животных из второй опытной группы отмечено отсутствие статистически значимых изменений по сравнению с фоном. Так, изменения вышеописанных параметров крови у собак и кошек, получавших трехкратно увеличенную дозу, носили обратимый характер.

Заключение

Препарат Инсектал комбо таблетки при длительном применении в терапевтической дозе не оказывает отрицательного влияния на общее состояние взрослых собак и кошек, их физиологический статус и поведение, на морфологические и биохимические показатели крови.

При применении препарата в трехкратно увеличенной дозе у трех собак и одной кошки отмечено угнетение, которое самопроизвольно исчезало в течение 48 ч. Кроме того, у животных из второй опытной группы отмечали развитие аллергической реакции, снижение функциональной активности печени и почек, интенсивности обменных процессов и дестабилизацию системы красной крови. На 34-е сутки эксперимента вышеуказанные изменения у собак и кошек отсутствовали, что свидетельствует о восстановлении физиолого-биохимического статуса у опытных животных.

Таким образом, трехкратно увеличенную дозу препарата (0,6 мг ивермектина на 1 кг массы тела) можно считать пороговой, а дозу 0,2 мг ивермектина на 1 кг массы тела – недействующей (безопасной).

Список источников

1. Белоновская О. С., Лисицына А. А., Карпенко Л. Ю. Биохимия печени и лабораторная оценка ее физиолого-биохимического состояния: Лекция. М.: ФГОУ ВПО МГАВМиБ, 2009. 82 с.
2. Бирюкова Н. П., Бахмутова Т. В., Лысенко Е. В., Напалкова В. В. Общие принципы доклинической оценки антигельминтных препаратов для ветеринарного применения // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. 2018. № 4 (28). С. 85-94. <https://doi.org/10.25725/vet.san.hyg.ecol.201804013>
3. Бирюкова Н. П., Русаков С. В., Напалкова В. В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения // Ветеринарный врач. 2018. № 1. С. 3-9.
4. Брюханов В. М., Зверев Я. Ф., Лампатов В. В., Жариков А. Ю. Методические подходы к изучению функции почек в эксперименте на животных // Нефрология. 2009. Т. 13, № 3. С. 52-62.
5. Герунов Т. В. Иммунотропные эффекты ивермектина у продуктивных и лабораторных животных // Токсикологический вестник. 2020. № 1 (160). С. 49-53. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-1-49-53>
6. Головаха В. И., Мостовой Е. В., Козий В. И., Слюсаренко С. В., Емельяненко А. В., Мацинович М. С., Сахаид М. Б. Изменения активности энзимов в сыворотке крови кошек при хронической почечной недостаточности // Ветеринарный журнал Беларуси. 2020. № 1 (12). С. 28-32.
7. Енгашева Е. С., Новиков Д. Д. Изучение переносимости и субхронической токсичности препарата Иверсан на свиньях // Международный вестник ветеринарии. 2015. № 2. С. 39-42.
8. Защепкина В. В., Курочкина К. Г., Мусаев М. Б., Ильин М. М., Халиков С. С. Иммунотоксические свойства супрамолекулярного комплекса ивермектина // Биофармацевтический журнал. 2021. Т. 13. № 4. С. 29-33. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-4-29-33>
9. Индюхова Е. Н. Субхроническая токсичность перорального препарата на основе ивермектина и бутафосфана на крысах // Ветеринарная патология. 2022. № 2 (80). С. 36-44. <https://doi.org/10.25690/VETPAT.2022.24.70.010>
10. Кондрахин И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики. М.: КолосС, 2004. 520 с.
11. Кравченко И. А. Эффективность и безопасность применения аверсектина С1 и ивермектина при гельминтозах плотоядных // Сб. науч. ст. по матер. докл. научн. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2022. Вып. 23. С. 264-270
12. Маслова Е. Н. Способ лечения псороптоза кроликов и отодектоза собак и кошек // Вестник Государственного аграрного университета Северного Зауралья. 2013. № 4 (23). С. 47-49.
13. Медведева М. А. Клиническая ветеринарная лабораторная диагностика: Справочник для ветеринарных врачей. М.: Аквариум-Принт, 2009. 416 с.
14. Мелнис Р. И. Острая токсичность препарата Иверсан // Международный вестник ветеринарии. 2015. № 4. С. 30-31.
15. Пламб Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине: пер. с англ.; В двух томах. Т. 1 (А-Н). М.: Аквариум, 2019. 1040 с.

16. Рослый И. М., Водолажская М. Г. Правила чтения биохимического анализа. М.: Медицинское информационное агентство, 2020. 112 с.
17. Семеряк Е. В., Гичев Ю. М. Патоморфологическая характеристика внутренних органов крыс при острой и хронической интоксикации ивертином // Ветеринарная патология. 2009. № 1 (28). С. 90-94.
18. Смолянкин Д. А., Валова Я. В., Каримов Д. О., Байгильдин С. С., Фазлыева А. С., Каримов Д. Д., Хуснутдинова Н. Ю., Репина Э. Ф., Ахмадеев А. Р., Гизатуллина А. А. Исследование воздействия хлорида кадмия на некоторые маркерные ферменты печени экспериментальных животных // *Juvenis Scientia*. 2023. Т. 9. № 6. С. 30-41. https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_6_30-41
19. Сулайманова Г. В., Донкова Н. В. Гепатотоксическое действие лекарственных препаратов у животных // Вестник Краснодарского государственного аграрного университета ГАУ. 2015. № 10(109). С. 201-205.
20. Сысуева А. В. Изменение морфометрических показателей эритроцитов крови при патологиях печени у собак и кошек // Ветеринарная медицина. 2008. № 4. С. 21-23.
21. Тиньков О. В., Григорьев В. Ю., Григорьева Л. Д. Прогнозирование времени биотрансформации органических соединений на примере авермектинов // Вестник Московского университета. Серия 2: Химия. 2021. Т. 62, № 4. С. 313-332.
22. Induyhova E., Arisov M., Maximov V., Azarnova T. Subchronic Toxicity of Ivermectin and Butaphosphan in Layer Chickens. *Journal of World's Poultry Research*. 2022. 12 (1): 38-45. <https://dx.doi.org/10.36380/jwpr.2022.5>
23. Khan A. A., Allemailem K. S., Alhumaydhi F. A., Gowder S. J., Rahmani A. H. The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2020; 20 (6): 855-868. <https://doi.org/10.2174/1871530320666191230141110>
24. Lovell R. A. Ivermectin and Piperazine Toxicoses in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1990; 20 (2): 453-468. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(90\)50038-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(90)50038-8)
25. Sajid M. S., Iqbal Z., Muhammad G., Iqbal M. U. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: a review. *Parasitology*. 2005; 132 (03): 301-313. <https://doi.org/10.1017/s0031182005009108>

Статья поступила в редакцию 25.05.2024; принята к публикации 15.07.2024

Об авторах:

Арисов Михаил Владимирович, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Россия, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, профессор РАН, ORCID ID: 0000-0002-2103-8468, director@vniigis.ru

Степанов Алексей Александрович, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Россия, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0003-2633-4554, a.stepanov@vniigis.ru

Вклад соавторов:

Арисов Михаил Владимирович – разработка дизайна исследования и его проведение, анализ и интерпретация полученных данных, написание и подготовка статьи.

Степанов Алексей Александрович – проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, написание статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Belonovskaya O. S., Lisitsyna A. A., Karpenko L. Yu. Liver biochemistry and laboratory assessment of its biophysiochemical status: Lecture. M.: MVA named after K. I. Skryabin, 2009; 82. (In Russ.)
2. Biryukova N. P., Bakhmutova T. V., Lysenko E. V., Napalkova V. V. General principles of preclinical anthelmintic veterinary drug assessment. *Problemy veterinarnoy sanitarii, gigeny i ekologii = Problems of Veterinary Sanitation, Hygiene and Ecology*. 2018; 4 (28): 85-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.25725/vet.san.hyg.ecol.201804013>
3. Biryukova N. P., Rusakov S. V., Napalkova V. V. General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *Veterinarnyy vrach = Veterinarian*. 2018; 1: 3-9. (In Russ.)
4. Bryukhanov V. M., Zverev Ya. F., Lampatov V. V., Zharikov A. Yu. Methodological approaches to renal function study in animal experiments.

- Nefrologiya = Nephrology*. 2009; 13 (3): 52-62. (In Russ.)
5. Gerunov T. V. Immunotropic effects of Ivermectin in productive and laboratory animals. *Toksikologicheskiy vestnik = Bulletin of Toxicology*. 2020; 1 (160): 49-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2020-1-49-53>
 6. Golovakha V. I., Mostovoy E. V., Koziy V. I., Slyusarenko S. V., Emelyanenko A. V., Matsinovich M. S., Sakhaid M. B. Serum enzyme activity changes in cats with chronic renal failure. *Veterinarnyy zhurnal Belarusi = Veterinary Journal of Belarus*. 2020; 1 (12): 28-32. (In Russ.)
 7. Engasheva E. S., Novikov D. D. Study of Iversan tolerance and subchronic toxicity in pigs. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2015; 2: 39-42. (In Russ.)
 8. Zashchepkina V. V., Kurochkina K. G., Musaev M. B., Ilyin M. M., Khalikov S. S. Immunotoxic properties of the supramolecular complex of Ivermectin. *Biopharmaceuticheskiy zhurnal = Biopharmaceutical Journal*. 2021; 13 (4): 29-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-4-29-33>
 9. Indyuhova E. N. Subchronic toxicity of an oral ivermectin- and butaphosphan-based drug in rats. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary Pathology*. 2022; 80 (2): 36-44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25690/VETPAT.2022.24.70.010>
 10. Kondrakhin I. P. Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics: reference edition M.: KolosS, 2004; 520. (In Russ.)
 11. Kravchenko I. A. Avermectin C1 and Ivermectin efficacy and safety against helminthiasis in carnivores. *Materials of the Scientific Conference "Theory and practice of parasitic disease control"*. 2022; 23: 264-270. (In Russ.)
 12. Maslova E. N. Treatment method of psoroptic scab in rabbits and otodectic mange in dogs and cats. *Vestnik Gosudarstvennogo agrarnogo universiteta Severnogo Zaural'ya = Bulletin of the State Agrarian University of the Northern Trans-Urals*. 2013; 4 (23): 47-49. (In Russ.)
 13. Medvedeva M. A. Clinical veterinary laboratory diagnostics. M.: Aquarium, 2009; 416. (In Russ.)
 14. Melnis R. I. Acute toxicity of Iversan. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii = International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2015; 4: 30-31. (In Russ.)
 15. Donald C. Plumb Pharmacological drugs in veterinary medicine // Translated from English / In two volumes. Vol. 1 (A-N). M.: Aquarium Publishing House, 2019; 1040. (In Russ.)
 16. Rosly I. M., Vodolazhskaya M. G. Rules for reading biochemical analysis. M.: Medical Information Agency, 2020; 112. (In Russ.)
 17. Semeryak E. V., Gichev Yu. M. Pathomorphological characteristics of rat internal organs with acute and chronic Ivertin intoxication. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary pathology*. 2009; 1 (28): 90-94. (In Russ.)
 18. Smolyankin D. A., Valova Ya. V., Karimov D. O., Baygildin S. S., Fazlyeva A. S., Karimov D. D., Khusnutdinova N. Yu., Repina E. F., Akhmadeev A. R., Gizatullina A. A. Study of cadmium chloride effects on some hepatic marker enzymes in experimental animals. *Juvenis Scientia*. 2023; 9 (6): 30-41. (In Russ.) https://doi.org/10.32415/jscientia_2023_9_6_30-41
 19. Sulaimanova G. V., Donkova N. V. Drug-induced hepatotoxic action in animals. *Vestnik KrasGAU = KrasSAU Bulletin*. 2015; 10 (109): 201-205. (In Russ.)
 20. Sysueva A. V. Changes in morphometric parameters of erythrocytes in liver pathologies in dogs and cats. *Veterinarnaya medicina = Veterinary medicine*. 2008; 4: 21-23. (In Russ.)
 21. Tinkov O. V., Grigoriev V. Yu., Grigorieva L. D. Forecasting the biotransformation time of organic compounds using Avermectins as an example. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Himiya = Moscow University Bulletin. Series 2: Chemistry*. 2021; 62 (4): 313-332. (In Russ.)
 22. Indyuhova E., Arisov M., Maximov V., Azarnova T. Subchronic Toxicity of Ivermectin and Butaphosphan in Layer Chickens. *Journal of World's Poultry Research*. 2022. 12 (1): 38-45. <https://dx.doi.org/10.36380/jwpr.2022.5>
 23. Khan A. A., Allemailem K. S., Alhumaydhi F. A., Gowder S. J., Rahmani A. H. The Biochemical and Clinical Perspectives of Lactate Dehydrogenase: An Enzyme of Active Metabolism. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2020; 20 (6): 855-868. <https://doi.org/10.2174/1871530320666191230141110>
 24. Lovell R. A. Ivermectin and Piperazine Toxicoses in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1990; 20 (2): 453-468. [https://doi.org/10.1016/s0195-5616\(90\)50038-8](https://doi.org/10.1016/s0195-5616(90)50038-8)

25. Sajid M. S., Iqbal Z., Muhammad G., Iqbal M. U. Immunomodulatory effect of various anti-parasitics: a review. *Parasitology*. 2005; 132 (03): 301–313. <https://doi.org/10.1017/s0031182005009108>

The article was submitted 25.05.2024; accepted for publication 15.07.2024

About the authors:

Arisov Mikhail V., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), Moscow, Russia, Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the RAS, ORCID ID: 0000-0002-2103-8468, director@vniigis.ru

Stepanov Alexey A., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), Moscow, Russia, Candidate of Veterinary Sciences, ORCID ID: 0000-0003-2633-4554, a.stepanov@vniigis.ru

Contribution of co-authors:

Arisov Mikhail V. – study design development and implementation, obtained data analysis and interpretation, article writing and preparation.

Stepanov Alexey A. – research, obtained data analysis and interpretation, article preparation.

All authors have read and approved the final manuscript.