

Научная статья

УДК 619:615.015.38

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-292-300>

Острая токсичность противопаразитарного препарата на основе селамектина

Диана Валерьевна Кадырова¹

¹ 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 kadyrova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0009-0007-0249-5042>

Аннотация

Цель исследований – оценить некоторые токсикологические параметры противопаразитарного препарата на основе селамектина.

Материалы и методы. Исследуемый препарат представляет собой раствор для наружного применения, в 1 мл которого содержится активный компонент селамектин (120 мг), а также вспомогательные компоненты. Всего в экспериментах использовали 66 белых беспородных крыс-самцов, 42 белых беспородных мышей-самцов и 3 морские свинки. Оценивали параметры острой пероральной токсичности (на мышах и крысах), острой кожной токсичности (на крысах), а также раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки (на крысах и морских свинках) противопаразитарного препарата на основе селамектина. Расчет LD_{50} , а также оценку раздражающего действия препарата проводили общепринятыми в токсикологии методами.

Результаты и обсуждение. Максимальная переносимая доза препарата на основе селамектина составила у мышей 2550 мг/кг, у крыс – 4250 мг/кг. Абсолютно смертельная доза для мышей и крыс – 6800 и 8500 мг/кг соответственно. Установлено, что препарат при внутрижелудочном способе введения животным принадлежит к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества): LD_{50} для мышей составила 4816,7 мг/кг, LD_{50} для крыс – 6091,7 мг/кг. При определении острой кожной токсичности у крыс препарат отнесли к 4 классу опасности (малоопасные вещества): LD_{50} более 8500 мг/кг. Раздражающего действия препарата на кожу крыс в дозах 4250, 6375 и 8500 мг/кг не установлено. Препарат оказывает слабовыраженное действие на слизистую оболочку глаз морских свинок с восстановлением её до нормы в течение суток.

Ключевые слова: селамектин, мыши, крысы, морские свинки, острая токсичность, LD_{50} , кожа, местно-раздражающее действие

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Кадырова Д. В. Острая токсичность противопаразитарного препарата на основе селамектина // Российский паразитологический журнал. 2024. Т. 18. № 3. С. 292–300.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-292-300>

© Кадырова Д. В., 2024



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

Original article

Acute toxicity of antiparasitic selamectin-based drug

Diana V. Kadyrova¹

¹ 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

¹ kadyrova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0009-0007-0249-5042>

Abstract

The purpose of the research is to evaluate some toxicological parameters of antiparasitic selamectin-based drug.

Materials and methods. The study drug is a solution for external use, 1 mL of which contains the active component selamectin (120 mg), as well as additives. The experiments used a total of 66 white outbred male rats, 42 white outbred male mice and 3 guinea pigs. The parameters of acute oral toxicity (in mice and rats), acute dermal toxicity (in rats), and dermal and mucous membrane irritation (in rats and guinea pigs) of antiparasitic selamectin-based drug were evaluated. LD₅₀ was calculated and the irritation of the drug was evaluated using established procedures in toxicology.

Results and discussion. The maximum tolerated dose of the selamectin-based drug was 2550 mg/kg in the mice and 4250 mg/kg in the rats. The absolutely lethal dose for the mice and the rats was 6800 and 8500 mg/kg, respectively. It was established that the drug belonged to hazard class 3 (moderately hazardous substances) when administered intragastrically to the animals: LD₅₀ for the mice was 4816.7 mg/kg, and LD₅₀ for the rats was 6091.7 mg/kg. In determining acute dermal toxicity in the rats, the drug was classified as hazard class 4 (low-hazardous substances): LD₅₀ more than 8500 mg/kg. The drug irritant effect on the skin of the rats at doses of 4250, 6375 and 8500 mg/kg was not established. The drug had a mild effect on the mucous membrane of the eyes of the guinea pigs with its recovery to normal within 24 hours.

Keywords: Selamectin, mice, rats, guinea pigs, acute toxicity, LD₅₀, skin, local irritant effect

Financial Disclosure: the author has no financial interest in the materials or methods presented.

There is no conflict of interests.

For citation: Kadyrova D. V. Acute toxicity of antiparasitic selamectin-based drug. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2024; 18(3):292–300. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-292-300>

© Kadyrova D. V., 2024

Введение

В качестве действующих веществ в ветеринарных лекарственных средствах часто используют вторичные метаболиты живых организмов после их химической модификации с целью повышения биодоступности и активности, улучшения качества и придания необходимых физико-химических свойств, уменьшения побочных эффектов. Метод химической модификации был определен, исходя из данных о биологической активности компонентов авермектинового комплекса. Так, например, на основе природных макроциклических лактонов (авермектинов и милбемицинов) был получен один из эффективных их аналогов – селамектин (полусинтетический авермектин) [5, 13, 16]. В итоге, ряд

производных авермектина В1 нашли широкое применение в ветеринарной медицине [5].

Селамектин – это полусинтетический авермектин, оксимное производное авермектина-моносахарида, полученное из дорамектина путем химического синтеза [15, 19]. По химической структуре селамектин является промежуточным звеном между дисахаридными авермектинами и милбемицинами. Его технология получения основана на следующих реакциях: демоногликозилирования, гидрирования 22,23-двойной связи и 5-оксиминирования дорамектина [5].

Так, противопаразитарные препараты на основе селамектина применяются для уничтожения блох (*Ctenocephalides* spp.), профилактики дирофиляриоза (*Dirofilaria immitis*),

уменьшения числа циркулирующих микрофилярий и личинок дирофилярий у инвазированных животных, для лечения при отодектозе (ушной чесотке), вызванном *Otodectes cynotis*; при саркоптозе, вызванном *Sarcoptes scabiei* var. *canis*, для дегельминтизации собак и кошек при токсокарозе, вызванном *Toxocara cati*, *T. canis*; при анкилостомозе, вызванном *Ancylostoma tubaeformae*.

Селамектин обладает широким спектром системного инсектицидного, акарицидного и нематодоцидного действия, а также овоцидными и ларвицидными свойствами, прерывает цикл развития насекомых. Препарат на основе селамектина показал эффективность при отодектозе и энтомозах (100%), нотоэдрозе кошек (88,9%), саркоптозе собак (85%), генерализованном демодектозе (70%) [9].

В связи с вышеизложенным, создание противопаразитарных лекарственных препаратов на основе макроциклических лактонов является актуальным направлением в современной паразитологии. Создан отечественный лекарственный препарат на основе селамектина в форме 6 и 12%-ных растворов.

Важно отметить, что токсикологические исследования лекарственных средств являются составной частью современной ветеринарной фармакологии, которые позволяют выявить потенциальные токсические эффекты препаратов и установить оптимальные дозировки для безопасного применения [1-4, 6-8, 10, 12].

Одним из критериев оценки токсического действия лекарственного препарата является средняя смертельная доза (LD_{50}), которая на стадии доклинического изучения позволяет установить класс опасности [11, 12].

Цель работы – оценить некоторые токсикологические параметры противопаразитарного препарата на основе селамектина на лабораторных животных.

Материалы и методы

Исследования по изучению острой пероральной и накожной токсичности (на мышах и крысах), раздражающего действия (на кожу

крыс и на слизистую оболочку глаз морских свинок) выполняли на базе вивария ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в соответствии с общепринятыми методическими рекомендациями [12].

В экспериментах использовали 66 беспородных крыс-самцов (массой 190–200 г), 42 белых беспородных мышей-самцов (массой 18–20 г), 3 морских свинки (массой 250–300 г). Поступившие в виварий института лабораторные животные находились на протяжении 14 сут на карантине. В этот период у животных контролировали клинические показатели состояния организма. Помещения для животных имели контролируемый микроклимат и естественно-искусственное освещение.

Кормление грызунов проводили в соответствии с методическими указаниями «Стандартизации экологической среды лабораторных животных по фактору питания» (1980)¹, по ГОСТ Р 51849 «Комбикорм полнораціонный экструдированный для лабораторных животных (крыс, мышей)»² (организация-производитель ОАО «Мелькомбинат»). Грызунов снабжали питьевой водой из стандартных поилок.

Животных рандомизировано распределяли по группам. В качестве критерия отбора была масса тела.

Животных разделили на опытные и контрольные группы по 6 особей в каждой.

При исследовании острой пероральной токсичности противопаразитарный препарат на основе селамектина (12%-ный раствор) вводили в следующих дозах:

- мышам первой опытной группы – 0,06 мл (2550 мг/кг), второй – 0,08 мл (3400 мг/кг), третьей – 0,1 мл (4250 мг/кг), четвертой – 0,12 мл (5100 мг/кг), пятой – 0,14 мл (5950 мг/кг), шестой – 0,16 мл (6800 мг/кг), седьмой контрольной группе препарат не применяли.
- крысам первой опытной группы – 1,0 мл (4250 мг/кг), второй – 1,2 мл (5100 мг/кг), третьей – 1,4 мл (5950 мг/кг), четвертой – 1,6 мл (6800 мг/кг), пятой – 1,8 мл (7650 мг/кг), шестой – 2,0 мл (8500 мг/кг), седьмой контрольной группы препарат не применяли.

¹ Методические указания по стандартизации экологической среды лабораторных животных по фактору питания // Академия медицинских наук. 1980.

² ГОСТ Р 51849-2001 Продукция комбикормовая. Информация для потребителя. Общие требования

Препарат вводили в виде раствора, без разведения, животным в желудок (натошак) с помощью иглы с булавовидным утолщением.

При определении показателей острой накожной токсичности препарат наносили на кожу крыс в дозах: первой опытной группе – 1 мл (4250 мг/кг), второй – 1,5 мл (6375 мг/кг), третьей – 2 мл (8500 мг/кг), четвертой контрольной группе препарат не применяли. В данном опыте за 24 ч до нанесения препарата у животных в области спины обстригали шерсть на участке кожи размером 6 × 6 см. После нанесения препарата на кожу крыс, их помещали в отдельные камеры на 4 ч для предотвращения потерь препарата. Затем, животных помещали в стандартные клетки. Каждая группа состояла из 6 беспородных крыс-самцов. Постоянное наблюдение за общим состоянием и поведением животных, проявлением клинических признаков отравления и возможным летальным исходом вели в течение двух недель после начала исследований.

Условия содержания и рацион кормления животных из опытных и контрольных групп не отличались. Кормление животных осуществляли через 2 ч после применения препарата.

В эксперименте острой накожной токсичности выявляли наличие или отсутствие раздражающего действия препарата при его применении на кожу крыс. Реакцию кожи на изучаемый препарат изучали после нанесения и через определенные временные интервалы (через 15 мин., 1, 3, 24, 48 и 72 ч). Контролировали состояние кожного покрова. Степень раздражающего действия препарата учитывали в баллах по шкале³.

Влияние препарата на раздражение слизистой оболочки глаз (раздражающее (местное) действие) изучали на трёх морских свинках. Животным в конъюнктивальный мешок левого глаза вносили одну каплю препарата. Правый глаз был контролем. Реакцию слизистых оболочек глаз регистрировали после закапывания, через 15 минут, 1 ч, 24, 48 и 72 ч. Продолжали наблюдение за состоянием слизистой оболочки глаз и роговицы в течение 7 сут.

В качестве критерия оценки местно-раздражающего действия на слизистую оболочку глаз и роговицы принимали показатель интенсивности реакций, который выражали в баллах:

- отсутствие реакции (0 баллов) – раздражающий эффект отсутствует;
- слабая гиперемия (2 балла) – раздражающий эффект слабый;
- выраженная гиперемия (4 балла) – слабо-раздражающий эффект;
- наличие лакримации (6 баллов) – раздражающий эффект умеренный;
- наличие выделений (8 баллов) – раздражающий эффект выраженный;
- длительная, ярко выраженная гиперемия, лакримация, отек век (10 баллов) – раздражающий эффект сильно выраженный.

Статистическую обработку данных проводили с применением критерия Стьюдента (Microsoft Excel 2016). Статистически значимыми (достоверными) различия считали при $*P \leq 0,05$; $**P < 0,01$; $***P < 0,001$. Статистически незначимыми (недостоверными) считали различия при $P > 0,05$.

Результаты

В таблицах 1 и 2 приведены результаты перорального (внутрижелудочного) введения противопаразитарного препарата на основе селамектина лабораторным животным.

Результаты исследований препарата при внутрижелудочном (пероральном) введении показали, что в начале опыта (первые сутки) отмечен падеж у мышей в дозах 5100–6800 мг/кг, у крыс – 5950–8500 мг/кг. Введение более низких доз не приводило к гибели мышей и крыс. Повышенные дозы препарата при однократном введении у мышей и крыс вызвали общее угнетение состояния, судороги и гибель. На протяжении последующих двух суток гибель у мышей регистрировали в дозах 3400–5950 мг/кг, у крыс в дозах 5100–6800 мг/кг.

Параметры токсичности препарата у исследуемых лабораторных животных приведены в таблицах 3 и 4.

³ МУ № 2196-80 «Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны», 1980.

Таблица 1 [Table 1]

Результаты внутрижелудочного введения препарата мышам-самцам (n = 6)
[The results of intragastric administration of the drug in male mice]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Общее число животных (павших/выживших) [Total number of animals (dead/survivors)]
2550	0/6
3400	1/5
4250	2/4
5100	3/3
5950	5/1
6800	6/0
Контроль [Control]	0/6

Таблица 2 [Table 2]

Результаты внутрижелудочного введения препарата крысам-самцам (n = 6)
[The results of intragastric administration of the drug in male rats]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Общее число животных (павших/выживших) [Total number of animals (dead/survivors)]
4250	0/6
5100	1/5
5950	3/3
6800	5/1
7650	5/1
8500	6/0
Контроль [Control]	0/6

Таблица 3 [Table 3]

Параметры острого токсического действия препарата у мышей при введении в желудок (n = 6)
[Parameters of the acute toxic effect of the drug in mice when administered into the stomach]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	2550	3400	4250	5100	5950	6800
Гибель [Death]	0/6	1/6	2/6	3/6	5/6	6/6
Z d Zd	0,5	1,5	2,5	4	5,5	
	850	850	850	850	850	850
	425	1275	2125	3400	4675	

Таблица 4 [Table 4]

Параметры острого токсического действия препарата у крыс при введении в желудок, (n = 6)
[Parameters of the acute toxic effect of the drug in rats when administered into the stomach]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	4250	5100	5950	6800	7650	8500
Гибель [Death]	0/6	1/6	3/6	5/6	5/6	6/6
Z d Zd	0,5	2	4	5	5,5	
	850	850	850	850	850	850
	425	1700	3400	4250	4675	

Исходя из полученных результатов, установлены следующие параметры токсичности при пероральном введении препарата:

- ЛД₅₀ для мышей 4816,7 мг/кг, для крыс – 6091,7 мг/кг;

- ЛД₁₆ для мышей 3145 мг/кг, для крыс – 4760 мг/кг;
- ЛД₈₄ для мышей 6205 мг/кг, для крыс – 7650 мг/кг.

Дозы, при которых отсутствовала гибель мышей – 2550 мг/кг, крыс – 4250 мг/кг, установлены как максимально переносимые (LD_{50}) (табл. 3 и 4). Начало гибели у крыс отмечено при введении препарата в дозе 5100 мг/кг. Полный падеж животных произошел при введении абсолютно смертельной дозы (LD_{100}), которая для мышей составила 6800 мг/кг, для крыс – 8500 мг/кг. При вскрытии у павших животных обнаружены патологоанатомические изменения, характерные при острым

отравлении: увеличение печени и селезенки, кровенаполненность брыжеечных сосудов, геморрагические воспаления на слизистой оболочке желудка и кишечника.

Для подтверждения полученного значения, LD_{50} рассчитали, используя метод Кербера в модификации В. Б. Прозоровского, согласно которой LD_{50} для мышей равна $4816,7 \pm 349,6$ мг/кг, для крыс – $6091,7 \pm 339,8$ мг/кг (табл. 5 и 6).

Таблица 5 [Table 5]

Параметры острой токсичности препарата у мышей при введении в желудок (мг/кг) (n = 6)
[Parameters of acute toxicity of the drug in mice when administered into the stomach (mg/kg)]

LD_{50}	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{100}
2550	3145	$4816,7 \pm 349,6$	6205	6800

Таблица 6 [Table 6]

Параметры острой токсичности препарата у крыс при введении в желудок (мг/кг) (n = 6)
[Parameters of acute toxicity of the drug in rats when administered into the stomach (mg/kg)]

LD_{50}	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}	LD_{100}
4250	4760	$6091,7 \pm 339,8$	7650	8500

Таким образом, противопаразитарный препарат на основе селамектина относится к 3 классу опасности – умеренно опасные по ГОСТ 12.1.007-76, согласно общепринятой гигиенической классификации.

В исследовании острой токсичности препарата при нанесении на кожу белым крысам во всех дозах падежа животных не отмечено (табл. 7). В течение 14 сут признаков интоксикации не выявлено.

Таблица 7 [Table 7]

Дозы, применяемые в эксперименте острой кожной токсичности у крыс (n = 6)
[Doses used in the experiment of acute dermal toxicity in rats]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Доза, мл/кг [Dose, ml/kg]	Число крыс в группе [The number of rats in the group]	Число крыс [Number of rats]	
			выжило [survived]	пало [died]
4250	1,0	6	6	0
6375	1,5	6	6	0
8500	2,0	6	6	0
Контроль [Control]	Контроль [Control]	6	6	0

Динамика массы тела крыс в течение эксперимента приведена в таблице 8. Достоверных изменений в приросте массы тела крыс из опытных и контрольной групп не выявлено.

При накожном нанесении исследуемого препарата показатель LD_{50} у крыс превышает

8500 мг/кг. Таким образом, в соответствии с общепринятой гигиенической классификацией (ГОСТ 12.1.007-76) противопаразитарный препарат относится к 4 классу опасности при его накожном нанесении.

⁴ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности

Таблица 8 [Table 8]

Динамика массы тела крыс в эксперименте острой кожной токсичности, г ($M \pm m$, $n=6$)
[Dynamics of body weight of rats in the experiment of acute dermal toxicity, g ($M \pm m$, $n=6$)]

Время исследования, сутки [Research time, day]	Масса тела крыс (г) разных групп [Body weight of rats (g) of different groups]			
	контрольная [control]	1 опытная [1 experimental]	2 опытная [2 experimental]	3 опытная [3 experimental]
До опыта [Before experiment]	194,67±1,45	196,00±1,32	195,33±1,25	195,00±1,46
Через [After]				
1	195,33±1,36	196,33±1,14	196,00±1,15	195,50±1,52
3	197,17±1,35	197,50±1,09	197,67±1,15	196,83±1,54
5	198,17±1,42	198,17±1,25	199,33±1,09	198,00±1,57
10	201,17±1,30	200,50±1,43	200,83±1,01	201,00±1,39
14	204,50±0,99	204,33±1,12	204,83±0,95	205,00±1,26

Примечание. [Note]. Различия незначительны по сравнению с контролем ($P > 0,05$).
 [The differences are insignificant compared to the control ($P > 0,05$)]

При нанесении на кожу испытуемого препарата в дозах 4250, 6375 и 8500 мг/кг (см. табл. 7) отсутствовали какие-либо характерные признаки раздражения, что свидетельствует о том, что препарат не оказывает местно-раздражающего действия на кожу.

При оценке местного раздражающего действия препарата на слизистую оболочку глаз трёх морских свинок отмечали уменьшение глазной щели, гиперемию и слезотечение. Эти признаки исчезали через 24 ч. Таким образом, препарат оказал слабовыраженное действие на слизистую оболочку глаза морской свинки, которая восстанавливалась до нормы в течение суток.

Обсуждение

Значения LD_{50} для мышей и крыс у испытуемого препарата на основе селамектина составляют $4816,7 \pm 349,6$ и $6091,7 \pm 339,8$ мг/кг соответственно. На основании полученных результатов токсикологических исследований, можно констатировать, что отечественный препарат в форме раствора на основе селамектина для мышей и крыс является менее токсичным по сравнению с селамектином как в виде отдельного вещества, так и в составе зарубежных препаратов.

Так, по данным отчета комитета по лекарственным средствам для ветеринарного применения (CVMP) при исследовании препарата Stronghold Plus (EMEA/V/C/004194/0000) LD_{50} селамектина у мышей и крыс составила более 1600 мг/кг массы тела [14]. При этом,

крысы были более чувствительны к действию селамектина, чем мыши. У крыс регистрировали одышку, сгорбленную позу, частично закрытые глаза (птоз), снижение активности, хромодакриорею и пилоэрекцию. У мышей и крыс, получавших селамектин, наблюдали диарею [14, 17, 18].

У крыс, получавших комбинированный препарат сароланера и селамектина (Stronghold Plus), при исследовании острой пероральной токсичности LD_{50} установлена выше 2000 мг/кг (соответствует дозе селамектина 141,6 мг/кг и дозе сароланера 23,6 мг/кг). При определении острой кожной токсичности данного препарата, LD_{50} превышает 2020 мг/кг (соответствует дозе селамектина 142,8 мг/кг и дозе сароланера 23,8 мг/кг) [14].

Заключение

Проведенные исследования по определению острой пероральной токсичности противопаразитарного препарата на основе селамектина на мышах и крысах показали, что LD_{50} препарата составляет $4816,7 \pm 349,6$ мг/кг и $6091,7 \pm 339,8$ мг/кг соответственно. Препарат относится к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76.

При изучении влияния препарата на неповрежденную кожу крыс, он отнесен к 4 классу опасности. Согласно общепринятой гигиенической классификации LD_{50} составила более 8500 мг/кг

Препарат при однократном нанесении на кожу крыс не обладает раздражающим дей-

ствием, оказывает слабовыраженное раздражающее действие на слизистую оболочку глаз морских свинок.

Список источников

1. 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.
2. Васильев А. Н., Ниязов Р. Р., Гавришина Е. В., Драницына М. А., Куличев Д. А. Проблемы планирования и проведения доклинических исследований в Российской Федерации // РЕМЕДИУМ. 2017. № 9. С. 6-18. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
3. Васильев А. Н. Качественные доклинические исследования – необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. 2012. 57 (1-2). С. 41-49.
4. Гуськова Т. А. Доклиническое токсикологическое изучение лекарственных средств как гарантия безопасности проведения их клинических исследований // Токсикологический вестник. 2010. № 5 (104). С. 2-5.
5. Джафаров М. Х., Василевич Ф. И., Менчиков Л. Г., Чернобурова Е. И., Заварзин И. В. Химия авермектинов и милбемицинов: монография. М.: МАКС Пресс, 2022. 200 с. <https://doi.org/10.29003/m2530.978-5-317-06727-4>
6. Индюхова Е. Н. Субхроническая токсичность перорального препарата на основе ивермектина и бутифосфана на крысах // Ветеринарная патология. 2022. Т. 80. № 2. С. 36-44. <https://doi.org/10.25690/VETPAT.2022.24.70.010>
7. Индюхова Е. Н., Арисов М. В., Арисова Г. Б., Степанова И. А. Токсикологическая оценка комплексного инсектоакарицидного препарата «Неотерика Протекто 12» // Российский паразитологический журнал. 2018. № 3. С. 60-66. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-3-60-66>
8. Коновалова Г. В., Лобова П. С., Грицюк В. А., Морозова А. В., Токарь В. В. Особенности планирования и проведения доклинических исследований лекарственных препаратов для ветеринарного применения // Ветеринария. 2022. № 2. С. 58-62. <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.2.58-62>
9. Махvatова Н. В. Изучение эффективности применения препарата на основе селамектина при эктопаразитах собак и кошек // Сб. науч. ст. по матер. докл. научн. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2020. № 21. С. 229-233. <https://doi.org/10.31016/978-5-9902341-5-4.2020.21.229-233>
10. Пономарёв В. С. Регламент по тестированию химических веществ OECD: Валидность для токсикологических исследований. Нормативно-правовое регулирование в ветеринарии // Фармакология, токсикология. 2023. № 4. С.119-121. <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2023.4.1190>
11. Рахматуллин Э. К. Изучение токсичности ветеринарных препаратов на доклиническом этапе // Вестник российской сельскохозяйственной науки. 2019. № 5. С. 61-64. <https://doi.org/10.30850/vrsn/2019/5/61-64>
12. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 501-514.
13. Anand N., Sharma S. Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs. Elsevier Science, 1997; 25.
14. CVMP assessment report for Stronghold Plus (EMEA/V/C/004194/0000). International non-proprietary name: selamectin / sarolaner. European Medicines Agency, 2017; 36.
15. Bishop B. F., Bruce C. I., Evans N. A., Goudie A. C., Gratton K. A. F., Gibson S. P., Pacey M. S., Perry D. A., Walshe N. D. A., Witty M. J. Selamectin: a novel broad spectrum endectocide for dogs and cats. Veterinary Parasitology. 2000; 91: 163. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(00\)00289-2](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(00)00289-2)
16. Fisher M. H. Recent advances in avermectin research. Pure and Applied Chemistry. 1990; 62: 1231. <https://doi.org/10.1351/pac199062071231>
17. Rabinowitz P. M., Conti A. L. Human-Animal Medicine. E-Book: Human-Animal Medicine. Elsevier Health Sciences, 2010; 432.
18. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the eighty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, 2021; 166.
19. Vercruysse J., Rew R. S. Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy. CABI Publishing, Wallingford, UK, 2002; 432. <https://doi.org/10.1079/9780851996172.0000>

Статья поступила в редакцию 29.05.2024; принята к публикации 15.07.2024

Об авторе:

Кадырова Диана Валерьевна, ВНИИП – фил. ФБГНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Россия, Москва, ул. Б. Черёмушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0009-0007-0249-5042, kadyrova@vniigis.ru

Автор прочел и одобрил окончательный вариант рукописи.

References

1. Biryukova N. P., Rusakov S. V., Napalkova V.V., General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *Veterinarnyy vrach = Veterinary Doctor*. 2018; 1: 3-9. (In Russ.)
2. Vasiliev A. N., Niyazov R. R., Gavrishina E. V., Dranitsyna M. A., Kulichev D. A. Problems of planning and performing preclinical studies in the Russian Federation. *REMEDIUM = REMEDIUM*. 2017; 9: 6-18. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
3. Vasiliev A. N. High-quality preclinical research is a necessary stage in new drug development and introduction into clinical practice. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2012; 57 (1-2): 41-49. (In Russ.)
4. Guskova T. A. Preclinical toxicological study of drugs as a guarantee of clinical trial safety. *Toksikologicheskiy vestnik = Toxicological Bulletin*. 2010; 5 (104): 2-5. (In Russ.)
5. Djafarov M. Kh., Vasilevich F. I., Menchikov L. G., Chernoburova E. I., Zavarzin I. V. Chemistry of avermectins and milbemycins: monograph. M.: MAX Press, 2022; 200. <https://doi.org/10.29003/m2530.978-5-317-06727-4>
6. Induyhova E. N. Subchronic toxicity of the 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>
7. Induyhova E. N., Arisov M. V., Arisova G. B., Stepanova I. A. Toxicological Evaluation of the Complex Insectoacaricidal Preparation "Neoterika Protecto 12". *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12 (3): 60-66. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-3-60-66>
8. Konovalova G. V., Lobova P. S., Gritsyuk V. A., Morozova A. V., Tokar V. V. Planning and performing of preclinical studies of veterinary drugs. *Veterinariya = Veterinary Medicine*. 2022; 2: 58-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2022.25.2.58-62>
9. Makhvatova N. V. Study of efficiency of application of the product based on selamectin in ectoparasitosis of dogs and cats. *Materials of the Scientific Conference "Theory and practice of parasitic disease control"*. 2020; 21: 229-233. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/978-5-9902341-5-4.2020.21.229-233>
10. Ponamarev V. S. Regulations for OECD chemical substance testing: Validity for toxicological studies. *Regulatory affairs in veterinary medicine. Farmakologiya, toksikologiya = Pharmacology, toxicology*. 2023; 4: 119-121. (In Russ.) <https://doi.org/10.52419/issn2782-6252.2023.4.1190>
11. Rakhmatullin E. K. Toxicity study of veterinary drugs at the preclinical stage. *Vestnik Rossiyskoy sel'skokhozyaystvennoy nauki = Bulletin of Russian Agricultural Science*. 2019; 5: 61-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.30850/vrsn/2019/5/61-64>
12. Khabriev R. U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M.: Medicine, 2005; 501-514. (In Russ.)
13. Anand N., Sharma S. Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs. Elsevier Science, 1997; 25.
14. CVMP assessment report for Stronghold Plus (EMA/V/C/004194/0000). International non-proprietary name: selamectin / sarolaner. European Medicines Agency, 2017; 36.
15. Bishop B. F., Bruce C. I., Evans N. A., Goudie A. C., Grattan K. A. F., Gibson S. P., Pacey M. S., Perry D. A., Walshe N. D. A., Witty M. J. Selamectin: a novel broad spectrum endectocide for dogs and cats. *Veterinary Parasitology*. 2000; 91: 163. [https://doi.org/10.1016/S0304-4017\(00\)00289-2](https://doi.org/10.1016/S0304-4017(00)00289-2)
16. Fisher M. H. Recent advances in avermectin research. *Pure and Applied Chemistry*. 1990; 62: 1231. <https://doi.org/10.1351/pac199062071231>
17. Rabinowitz P. M., Conti A. L. Human-Animal Medicine. E-Book: Human-Animal Medicine. Elsevier Health Sciences, 2010; 432.
18. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the eighty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) World Health Organization, 2021; 166.
19. Vercruysse J., Rew R. S. Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy. CABI Publishing, Wallingford, UK, 2002; 432. <https://doi.org/10.1079/9780851996172.0000>

The article was submitted 29.05.2024; accepted for publication 15.07.2024

About the author:

Kadyrova Diana V., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), Moscow, Russia, Candidate of Biological Sciences, ORCID ID: 0009-0007-0249-5042, kadyrova@vniigis.ru

The author read and approved the final manuscript.