

Научная статья

УДК 619:615.9

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-301-307>

Токсикологическая оценка комбинированных препаратов на основе имидаклоприда, моксидектина и пирипроксифена

Оксана Николаевна Точиева¹, Михаил Владимирович Арисов²

¹ Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ФГБУ «ВГНКИ»), Москва, Россия

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 tochieva@vgnki.ru

² director@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2103-8468>

Аннотация

Цель исследования – изучение подострой кожной токсичности на крысах, аллергизирующих свойств на морских свинках и переносимости повышенных доз препаратов на основе имидаклоприда, моксидектина и пирипроксифена собаками и кошками разных возрастных групп.

Материалы и методы. Токсикологические исследования (подострая кожная токсичность, изучение аллергизирующих свойств) проводили в виварии ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН на крысах-самцах и морских свинках. Опыты по переносимости препаратов целевыми видами животных (собаками, кошками) проводили в условиях Подольского отдела ВНИИП. Выбор доз, кратность и методы введения исследуемых препаратов определяли в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Все дозы рассчитаны по препарату с учетом плотности (1,08 г/см³).

Результаты и обсуждение. Установленная острая кожная токсичность препарата на крысах ЛД₅₀ превысила максимально возможную дозу 10000 мг/кг (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). В подостром эксперименте на крысах установлено, что дозы 1000 и 500 мг/кг являются недействующими (безопасными), пороговой и токсической дозы установить не удалось. Данные препараты при обработке животных 8 раз с интервалом 3 сут в трехкратно и пятикратно увеличенной максимальной терапевтической дозе в течение экспериментального периода не оказали отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение; не отмечено статистически значимых изменений морфологических и биохимических показателей крови, физико-химических показателей мочи у собак и кошек из опытных групп по сравнению с контролем. Однако, у одной взрослой собаки из второй опытной группы, которой применяли пятикратно увеличенную максимальную терапевтическую дозу препарата, на 20-е сутки опыта отмечали угнетение. Физиологическое состояние животного пришло в норму через сутки произвольно без применения симптоматической терапии.

Ключевые слова: имидаклоприд, пирипроксифен, моксидектин, Инсакар Тотал С, Инсакар Тотал К, подострая кожная токсичность, аллергизирующие свойства, переносимость, крысы, морские свинки, собаки, кошки

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

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Точиева О. Н., Арисов М. В. Токсикологическая оценка комбинированных препаратов на основе имидаклоприда, моксидектина и пирипроксифена // Российский паразитологический журнал. 2024. Т. 18. № 3. С. 301–307.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-301-307>

© Точиева О. Н., Арисов М. 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

Toxicological evaluation of combination products containing imidacloprid, moxidectin and pyriproxyfen

Oksana N. Tochieva¹, Mikhail V. Arisov²

¹ Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (FGBU "VGNKI"), Moscow, Russia

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

¹ tochieva@vgnki.ru

² director@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2103-8468>

Abstract

The purpose of the research is to investigate subacute cutaneous toxicity in rats, allergenic properties in guinea pigs and tolerance of increased doses of drugs based on imidacloprid, moxidectin and pyriproxyfen by dogs and cats of different age groups.

Materials and methods. Toxicological studies (subacute cutaneous toxicity, study of allergenic properties) were conducted in the vivarium of the All-Russian Research Institute of Plant Protection, a branch of the Federal Scientific Center for Experimental Veterinary Medicine of the Russian Academy of Sciences, on male rats and guinea pigs. Experiments on the tolerance of drugs by target animal species (dogs, cats) were conducted in the Podolsk department of the All-Russian Research Institute of Plant Protection. The choice of doses, frequency and methods of administration of the studied drugs were determined in accordance with the Guidelines for Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Substances. All doses were calculated for the drug taking into account the density (1.08 g/cm³).

Results and discussion. When studying the acute cutaneous toxicity of the drug on rats, LD₅₀ exceeded the maximum possible dose of 10 000 mg/kg (hazard class 4 according to GOST 12.1.007-76). In a subacute experiment on rats, it was established that doses of 1000 and 500 mg/kg are ineffective (safe), the threshold and toxic doses could not be established. These drugs, when treating animals 8 times with an interval of 3 days in a three- and five-fold increase in the maximum therapeutic dose during the experimental period, did not have a negative effect on the general condition of the animals, their physiological status and behavior; no statistically significant changes in the morphological and biochemical parameters of the blood, physicochemical parameters of urine were noted in animals from the experimental groups compared to the control. However, in one adult dog from the second experimental group, which was used a five-fold increase in the maximum therapeutic dose of the drug, depression was noted on the 20th day of the experiment. The physiological state of the animal returned to normal within 24 hours voluntarily without the use of symptomatic therapy.

Keywords: imidacloprid, pyriproxyfen, moxidectin, Insacar Total S, Insacar Total K, subacute cutaneous toxicity, allergenic properties, tolerance, rats, guinea pigs, dogs, cats

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

There is no conflict of interests.

For citation: Tochieva O. N., Arisov M. V. Toxicological evaluation of combination drugs based on imidacloprid, moxidectin and pyriproxyfen. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2024; 18(3):301–307. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-301-307>

© Tochieva O. N., Arisov M. V., 2024

Введение

При разработке нового лекарственного препарата проводят доклинические исследования, поскольку потенциальные проблемы необходимо обнаружить именно в этот период, а затем при положительных результатах

испытаний переходят к этапу клинических исследований.

Изучение острой, подострой токсичности на лабораторных животных и переносимости повышенных доз препарата на целевых видах животных являются важными стадиями до-

клинических исследований. Переносимость препарата изучают на всех целевых видах животных, которым по инструкции предназначается исследуемый препарат, согласно всем правилам проведения доклинических исследований¹.

Ранее нами были проведены токсикологические исследования по изучению лекарственных препаратов для ветеринарного применения «Инсакар Тотал С» (для собак) и «Инсакар Тотал К» (для кошек) [1, 4, 5]. Однако, в связи с новыми условиями проведения токсикологической оценки с уточнением параметров и методов исследований была скорректирована доза лекарственного препарата, кратность введения, схема проведения опыта, а также метод статистической обработки цифровых данных при изучении подострой кожной токсичности на крысах, аллергизирующих свойств на морских свинках и переносимости повышенных доз на собаках и кошках.

«Инсакар Тотал С» и «Инсакар Тотал К» содержат в своем составе в качестве действующих веществ имидаклоприд, моксидектин и пирипроксифен, а также вспомогательные вещества. Данные препараты отличаются содержанием моксидектина: в препарате для кошек – 10,60 мг/мл, в препарате для собак – 26,50 мг/мл. Поэтому целесообразно токсикологические исследования (подострая кожная токсичность, изучение аллергизирующих свойств на лабораторных животных) проводить, используя препарат с большим содержанием моксидектина («Инсакар Тотал С»).

Таким образом, целью работы стало изучение подострой кожной токсичности на крысах, аллергизирующих свойств на морских свинках препарата «Инсакар Тотал С» и переносимости повышенных доз «Инсакар Тотал С» на собаках и «Инсакар Тотал К» на кошках в связи с новыми условиями проведения токсикологической оценки данных препаратов.

Материалы и методы

Исследования по изучению подострой кожной токсичности, аллергизирующих свойств препарата «Инсакар Тотал С» на лабораторных животных были проведены в

виварии ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. При изучении токсикологической характеристики исследуемого препарата использовали белых беспородных крыс-самцов и морских свинок. Лабораторные животные были доставлены из питомника филиал «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России (Московская обл., Солнечногорский р-н). Ранее животные в опытах не участвовали.

При изучении подострой кожной токсичности препарата нами были сформированы две опытные группы из крыс массой тела 175–202 г на момент нанесения препарата и одна контрольная группа. В каждой группе находилось по 10 особей.

Препарат наносили ежедневно один раз в сутки в течение 14 сут на кожу без разведения в виде раствора с помощью стерильного медицинского шприца объемом 1 мл без иглы в дозах 1000 и 500 мг/кг, что соответствовало 0,1 и 0,05 мл на 100 г массы тела животного. Выбранные дозы кратны 1/10; 1/20 от ЛД₅₀ 10000 мг/кг, установленной в остром опыте для исследуемого препарата [7]. До нанесения препарата крысам выбривали шерсть в области спины размером 6 × 6 см. После нанесения препарата каждого животного помещали в индивидуальную клетку на 20 минут для полного впитывания препарата и предотвращения его слизывания другими животными.

В течение всего периода нанесения препарата вели наблюдение за общим состоянием и поведением крыс, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью. На 1, 7 и 14-е сутки опыта регистрировали массу тела животных. Выраженность эритемы определяли визуально и оценивали в баллах по шкале от 0 (отсутствие эритемы) до 4 (резко выраженная эритема – ярко-красный цвет).

На следующие сутки после последнего нанесения препарата (на 15-е сутки опыта) по 5 крыс из каждой группы были подвержены эвтаназии для отбора проб крови (в пробирки с антикоагулянтом и без него) для определения морфологических и биохимических показателей, а также исследовали внутренние

¹Приказ Минсельхоза от 6 марта 2018 г. № 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения».

органы. Через 10 сут (на 24-е сутки опыта) после последнего нанесения «Инсакар Тотал С» подвергали эвтаназии вторую половину животных для оценки степени обратимости возможных токсических эффектов после многократного применения препарата. Проводили макроскопическое исследование органов (кожи, печени, легких, почек, сердца, селезенки); отбирали пробы органов у всех крыс каждой группы и определяли массу органов, рассчитывали массовые коэффициенты.

Функциональное состояние ЦНС оценивали по визуальным наблюдениям за двигательной активностью и реакциям на внешние раздражители.

Аллергизирующие свойства препарата изучали на 50 морских свинок массой тела 300–320 г. Эпикутанную сенсibilизацию проводили на 40 морских свинок путем 20 повторных (по 5 раз в неделю) накожных аппликаций на участки боковой поверхности туловища без шерсти размером 2 × 2 см в дозе 0,12 мл раствора, нанося равномерным слоем на весь участок. Для проведения эпикутанной пробы препарат наносили на выстриженные участки кожи спины (2 × 2 см) в дозе 0,05 мл (1 капля). Для проведения внутрикожной пробы сенсibilизированным и контрольным животным (по 10 свинок) однократно вводили в объеме 0,1 мл препарата внутрикожно на выстриженном участке размером 1 × 1 см. Для конъюнктивальной и назальной проб на слизистую оболочку конъюнктивы (под верхнее веко) и носовой полости соответственно закапывали по 1 капле (0,05 мл) препарата сенсibilизированным и контрольным животным. Проведение данных проб и непрямой реакции дегрануляции тучных клеток (НРДТК) осуществляли по общепринятым методикам².

Исследование влияния препаратов «Инсакар Тотал К» и «Инсакар Тотал С» на организм целевых видов животных проводили на 15 клинически здоровых беспородных взрослых кошках 1-2-летнего возраста массой тела 3,1–4,8 кг и 15 клинически здоровых беспородных котят 7–9-недельного возраста массой тела 0,7–0,9 кг; на 15 клинически здоровых беспородных взрослых собаках 1-2-летнего возраста

массой тела 18,1–19,9 кг и 15 клинически здоровых беспородных щенках 7-недельного–3-месячного возраста массой тела 6,0–6,9 кг.

Животные по принципу пар-аналогов (вид, пол, возраст, физиологическое состояние) были разделены на три группы по 5 голов в каждой. Препараты наносили на кожу в области между лопатками 8 раз с интервалом 3 сут в дозах: первым опытным группам – 1,2 мл на 1 кг массы тела (трехкратно увеличенная максимальная терапевтическая доза), вторым опытным – 2,0 мл на 1 кг массы тела (пятикратно увеличенная максимальная терапевтическая доза), третьи группы животных служили контролем и им препарат не применяли.

В процессе опыта за животными вели наблюдение, отмечая их общее состояние, поведение, аппетит, контролировали массу и температуру тела. Взвешивание и измерение температуры проводили утром перед кормлением. До начала опыта, через 23 и 33 сут после брали кровь и мочу для исследования ряда параметров, характеризующих состояние внутренних органов и систем организма – морфологические и биохимические показатели.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента с помощью программы Microsoft Excel 2016.

Результаты и обсуждение

В результате клинического осмотра животных опытных групп в подостром эксперименте признаков интоксикации не выявлено. Общее состояние крыс оставалось удовлетворительным, изменений в поведении не отмечали, аппетит и жажда не были изменены, судороги, тремор и т. д. не наблюдали; координация движений не была нарушена, атаксии, дезориентации не выявляли; тонус скелетных мышц соответствовал норме; реакция на внешние, тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной; целостность кожного покрова не была нарушена, эластичность сохранена, гиперемия на момент первичного осмотра отсутствовала; окраска видимых слизистых оболочек соответствовала норме; частота и глубина дыхательных движений, а также ритм сердечных сокращений не были изменены; мочеис-

² Курочкина К. Г. Методические указания по определению аллергенных свойств новых противопаразитарных препаратов. М., 2009. 15 с.

пускание проходило без видимых изменений, цвет мочи был желтый, объем мочи – в норме, фекалии – темно-коричневого цвета, плотной консистенции, характерной овально-продолговатой формы со специфическим запахом, количество соответствовало объему потребленного корма.

За все время опыта не отмечено статистически значимых отличий в показателях массы тела подопытных крыс. Кроме того, не выявлено достоверной разницы показателей процента прироста живой массы крыс опытных групп по сравнению с контролем. При накожном 14-суточном нанесении препарата крысам в дозах 1000 и 500 мг/кг массовые коэффициенты всех органов животных статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы. Также не было выявлено достоверных отличий в показателях массовых коэффициентов органов через 10 сут после последнего нанесения препарата. По результатам макроскопического исследования органов (на первые сутки опыта и через 10 сут после последнего нанесения препарата) различий по группам не было установлено. На первые сутки опыта и через 10 сут после последнего накожного применения исследуемого препарата достоверных отличий морфологических и биохимических показателей крови крыс, получавших дозы 1000 и 500 мг/кг, от показателей контрольных животных выявлено не было.

Следует отметить, что препарат не оказывает местно-раздражающего действия на кожу крыс при многократном применении (0 баллов по шкале выраженности раздражающего действия в дозах 1000 и 500 мг/кг).

Суммируя все результаты эксперимента, можно сделать вывод, что дозы 1000 и 500 мг/кг являются недействующими (безопасными) дозами, пороговой и токсической дозы установить не удалось. Для сравнения, в субхроническом опыте на крысах дозы (200 мг/кг, 500 и 1000 мг/кг) препаратов на основе моксидектина, празиквантела, имидаклоприда и пирипроксифена не оказывали существенного влияния на организм грызунов (гематологические и биохимические показатели) [2].

Выявлено отсутствие гиперчувствительности немедленного и замедленного типа в тестах *in vivo* у лабораторных животных при изучении аллергизирующих свойств опытного

образца препарата. Кроме этого, показатели, полученные при постановке реакции непрямой дегрануляции тучных клеток *in vitro*, свидетельствуют об отсутствии у препарата аллергизирующих свойств при 20-кратной накожной сенсибилизации в близко терапевтической дозе.

В связи со схожим составом двух препаратов «Инсакар Тотал С» и «Инсакар Тотал К», последний, очевидно, обладает подобными вышеизложенными токсикологическими свойствами, что и препарат с большим содержанием моксидектина («Инсакар Тотал С»).

При исследовании переносимости повышенных доз препаратов целевыми видами животных установлено, что «Инсакар Тотал С» и «Инсакар Тотал К» при применении накожно взрослым собакам и кошкам, щенкам и котят в трехкратно (1,2 мл на 1 кг массы тела) и пятикратно (2,0 мл на 1 кг массы тела) увеличенной максимальной терапевтической дозе 8 раз с интервалом 3 сут в течение экспериментального периода не оказали отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение; не отмечено статистически значимых изменений морфологических и биохимических показателей крови, физико-химических показателей мочи у животных из опытных групп по сравнению с контролем. Однако, у одной взрослой собаки из второй опытной группы, которой применяли пятикратно увеличенную максимальную терапевтическую дозу препарата, на 20-е сутки опыта отмечали угнетение. Физиологическое состояние животного пришло в норму через сутки произвольно без применения симптоматической терапии. Данное состояние, возможно, было связано с повышенной чувствительностью к компонентам препарата. При изучении переносимости на собаках и кошках комбинированных препаратов со схожим механизмом действия и составом в увеличенных в 1,5 и 2 раза терапевтических дозах, применяемых 4 раза с интервалом 7 сут, не выявлено негативного влияния на плотоядных животных разных возрастов [3].

Таким образом, при новых условиях изучения токсикологических свойств препаратов в сравнении с предыдущими результатами эксперимента, не наблюдали существенных изменений в показателях, определяющих физиологическое состояние, поведение животных, их гомеостаз [1, 5].

Заключение

В субхроническом опыте установлено, что при накожном многократном нанесении препарата «Инсакар Тотал С» крысам дозы 1000 и 500 мг/кг являются недействующими (безопасными); пороговой и токсической дозы установить не удалось. Препарат не оказывает раздражающего действия на кожу крыс при многократном нанесении. Препарат «Инсакар Тотал С» при 20-кратной накожной сенсибилизации в близко терапевтической дозе не вызывает аллергенной активности организма животных. Полученные данные при изучении переносимости повышенных доз препаратов позволяют прогнозировать безопасность терапевтической дозы. Отмечена хорошая переносимость «Инсакар Тотал С» на собаках и «Инсакар Тотал К» на кошках.

Список источников

1. Белых И. П., Точиева О. Н. Исследование аллергизирующих свойств препарата с комбинацией имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина на морских свинках // Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я. П. Коваленко. 2023. № 83. С. 171-174. <https://doi.org/10.31016/viev-2023-83-2-2>
2. Махватова Н. В. Острая и субхроническая токсичность многокомпонентных противопаразитарных препаратов Инсакар Тотал С Плюс и Инсакар Тотал К Плюс // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 2. С. 193–202. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-193-202>
3. 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>
4. Точиева О. Н., Арисов М. В. Изучение острой токсичности и кумулятивных свойств комплексного препарата на основе имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 3. С. 327–334. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-327-334>
5. Точиева О. Н., Арисов М. В. Изучение переносимости препаратов на основе имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина собаками и кошками // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 4. С. 439–449. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-439-449>

Статья поступила в редакцию 08.05.2024; принята к публикации 15.07.2024

Об авторах:

Точиева Оксана Николаевна, Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ФГБУ «ВГНКИ») (123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5), Москва, Россия, соискатель, tochieva@vgnki.ru

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

Вклад соавторов:

Точиева Оксана Николаевна – развитие методологии, критический анализ материалов и формирование выводов.

Арисов Михаил Владимирович – научное руководство, критический анализ материалов и формирование выводов, обзор исследований по проблеме.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Belykh I. P., Tochiewa O. N. Study of the allergenic properties of a drug with a combination of imidacloprid, pyriproxyfen and moxidectin on guinea pigs. *Proceedings of the All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after Ya. R. Kovalenko*. 2023; 83: 171-174. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/viev-2023-83-2-2>
2. Makhvatova N. V. Acute and subchronic toxicity of multicomponent antiparasitic drugs Insacar Total C Plus and Insacar Total K Plus. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16 (2): 193–202. (In Russ.). <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-193-202>
3. 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>
4. Tochiewa O. N., Arisov M. V. Study of the acute toxicity and cumulative properties of the combined drug based on imidacloprid, pyriproxyfen and moxidectin. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16 (3): 327–334. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-327-334>
5. Tochiewa O. N., Arisov M. V. Tolerability study of Imidacloprid-Pyriproxyfen-Moxidectin-based drugs in dogs and cats. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022;16 (4): 439–449. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-439-449>

The article was submitted 08.05.2024; accepted for publication 15.07.2024

About the authors:

Tochiewa Oksana N., Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (FGBU "VGNKI") (5 Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022), Moscow, Russia, Candidate of the academic degree, tochiewa@vgnki.ru

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

Contribution of co-authors:

Tochiewa Oksana N. – development of the methodology, critical analysis of the materials and formation of the conclusions.

Arisov Mikhail V. – scientific supervision, critical analysis of materials and formation of conclusions, review of research on the problem.

All authors have read and approved the final manuscript.