

Научная статья

УДК 619:615.015.38

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-4-419-426>

## Субхроническая токсичность лекарственного препарата на основе D-цифенотрина, пирипроксифена и пиперонилбутоксидов

Арисов Михаил Владимирович<sup>1</sup>, Поселов Дмитрий Сергеевич<sup>2</sup>,  
Поселова Екатерина Владимировна<sup>3</sup>, Степанов Алексей Александрович<sup>4</sup>  
Новик Тамара Самуиловна<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup> 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

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

<sup>2</sup> poselov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5423-676X>

<sup>3</sup> poselova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2024-4147>

<sup>4</sup> a.stepanov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-4554>

<sup>5</sup> novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-20521>

### Аннотация

**Цель исследования** – изучить влияние комбинированного лекарственного препарата на основе D-цифенотрина, пирипроксифена и пиперонилбутоксидов на организм крыс при многократном накожном применении в субхроническом опыте.

**Материалы и методы.** Изучение субхронической токсичности препарата выполняли в условиях вивария ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН на 30 крысах-самцах, разделенных на одну контрольную и две опытные группы по 10 голов в каждой. Препарат наносили ежедневно в течение 7 сут крысам из опытных групп в дозах 1/10 и 1/20 от максимально возможной для накожного нанесения дозы, установленной в остром опыте при изучении ЛД<sub>50</sub>. На первые сутки и через 10 сут после последнего нанесения препарата половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии и отбирали пробы крови для определения морфологических и биохимических показателей. Проводили макроскопическое исследование органов, определяли их массу и рассчитывали массовые коэффициенты.

**Результаты и обсуждение.** Препарат на основе D-цифенотрина, пирипроксифена и пиперонилбутоксидов, применяемый накожно в течение 7 сут, в дозах 1/10 от ЛД<sub>50</sub> (3071 мг/кг) и 1/20 от ЛД<sub>50</sub> (1535,5 мг/кг) не оказывает негативного влияния на организм крыс, его физиологическое состояние, не вызывает изменений морфологических и биохимических показателей крови, а также массовых коэффициентов внутренних органов. Дозы 3071 и 1535,5 мг/кг являются недействующими (безопасными). Пороговой и токсической дозы установить не удалось.

**Ключевые слова:** инсектоакарицидное средство, крысы, доклинические исследования, субхроническая токсичность

**Благодарность.** Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.), составляющей основу государственного задания № FGUG-2022-0012.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Арисов М. В., Поселов Д. С., Поселова Е. В., Степанов А. А., Новик Т. С. Субхроническая токсичность лекарственного препарата на основе D-цифенотрина, пирипроксифена и пиперонилбутоксидов // Российский паразитологический журнал. 2024. Т. 18. № 4. С. 419–426.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-4-419-426>

© Арисов М. В., Поселов Д. С., Поселова Е. В., Степанов А. А., Новик Т. С., 2024



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

Original article

## Subchronic toxicity of a drug based on D-cyphenothrin, pyriproxyfen and piperonyl butoxide

Mikhail V. Arisov<sup>1</sup>, Dmitry S. Poselov<sup>2</sup>, Ekaterina V. Poselova<sup>3</sup>,  
Alexey A. Stepanov<sup>4</sup>, Tamara S. Novik<sup>5</sup>

<sup>1-5</sup> 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

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

<sup>2</sup> poselov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5423-676X>

<sup>3</sup> poselova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2024-4147>

<sup>4</sup> a.stepanov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2633-4554>

<sup>5</sup> novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-20521>

### Abstract

**The purpose of the research** is to study the effects of a combined drug based on D-cyphenothrin, pyriproxyfen and piperonyl butoxide on the body of rats with repeated dermal application in a subchronic experiment.

**Materials and methods.** The drug subchronic toxicity was studied in the vivarium of the VNIIP – FSC VIEV on 30 male rats divided into one control and two experimental groups of 10 animals each. The drug was applied daily for 7 days to the experimental rats at doses of 1/10 and 1/20 of the maximum possible dose for dermal application determined in an acute experiment when studying LD<sub>50</sub>. On the first day and at 10 days after the last application of the drug, half of the animals from each group were euthanized and blood samples were taken to determine morphological and biochemical parameters. A macroscopic examination of the organs was carried out; their mass was determined, and mass coefficients were calculated.

**Results and discussion.** The drug based on D-cyphenothrin, pyriproxyfen and piperonyl butoxide applied dermally for 7 days in doses of 1/10 of LD<sub>50</sub> (3071 mg/kg) and 1/20 of LD<sub>50</sub> (1535.5 mg/kg) had no negative effect on the rats' organism, or its physiological state, and caused no changes in the morphological or biochemical blood parameters, as well as the mass coefficients of the internal organs. Doses of 3071 and 1535.5 mg/kg were inactive (safe). The threshold and toxic doses could not be determined.

**Keywords:** insectoacaricide, rats, preclinical studies, subchronic toxicity

**Acknowledgments.** The study was performed within the Basic Scientific Research Program in the Russian Federation for the long-term period (2021–2030), which forms the basis of State Task No. FGUG-2022-0012.

**Conflict of interest.** The authors declare that there is no conflict of interest

**For citation:** Arisov M. V., Poselov D. S., Poselova E. V., Stepanov A. A., Novik T. S. Subchronic toxicity of a drug based on D-cyphenothrin, pyriproxyfen and piperonyl butoxide. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2024; 18(4):419–426. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-4-419-426>

© Arisov M. V., Poselov D. S., Poselova E. V., Stepanov A. A., Novik T. S. 2024

### Введение

Разработка и внедрение новых ветеринарных препаратов в клиническую практику – сложный, многоступенчатый процесс, требующий проведения исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность.

Ключевым этапом является доклиническая оценка, включающая в себя широкий спектр исследований: фармакодинамические испы-

тания, изучение общей и специфической токсичности на лабораторных животных, а также определение фармакологического действия на целевых видах животных [1, 4].

Одним из наиболее важных исследований общетоксических свойств является изучение токсичности при многократном введении препарата (субхроническая токсичность) на лабораторных животных. Основными задача-

ми субхронического эксперимента являются определение характера и степени повреждающего действия лекарственного препарата при длительном применении, установление наивысшей безвредной дозы, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, а также оценка обратимости патологических изменений.

Путь введения препарата и продолжительность исследования зависят от предполагаемого способа и порядка применения, рекомендованных для его клинического изучения [9, 12]. Основным из принципов, которым необходимо руководствоваться при проведении исследований на живых объектах, является минимизация страданий животных и уменьшение числа участвующих в опыте особей [6, 7, 11]. При этом, их должно быть достаточно для проведения статистической обработки данных [5].

Настоящая работа представляет собой продолжение исследования по изучению фармако-токсикологических свойств лекарственного препарата на основе D-цифенотрина, пирипроксифена и пиперонилбутоксиде. Согласно результатам ранее проведенных исследований, при изучении острой пероральной токсичности исследуемого препарата ЛД<sub>50</sub>, рассчитанная по методу Литчфилда и Уилкоксона в модификации З. Рота, у белых мышей составила 2656 (2207,8÷3187,2) мг/кг (3 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), у белых крыс – 5063 (4482÷5818,3) мг/кг (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76); максимально переносимая доза препарата для мышей – 830 мг/кг, для крыс – 2075 мг/кг. При изучении острой накожной токсичности препарата на белых крысах ЛД<sub>50</sub> составила более 30710 мг/кг (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Данные результаты послужили основанием для проведения дальнейших доклинических токсикологических испытаний препарата на лабораторных животных.

Цель работы – изучить влияние комбинированного лекарственного препарата на основе D-цифенотрина, пирипроксифена и пиперонилбутоксиде на организм крыс при многократном накожном применении в субхроническом опыте.

### Материалы и методы

Изучение субхронической токсичности препарата выполняли в условиях вивария ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН.

Исследования проводили на 30 крысах-самцах исходной массой тела 197–205 г, разделенных на одну контрольную и две опытные группы по 10 голов в каждой.

Исследуемый препарат представлен в форме раствора для наружного применения; в качестве действующих веществ он содержит D-цифенотрин, пирипроксифен, пиперонилбутоксид и вспомогательные вещества: гидрогенизированное касторовое масло, изопропиловый спирт.

Препарат наносили ежедневно в течение 7 сут на выстриженный участок кожи размером 6 × 6 см в области спины крысам из первой и второй опытных групп в дозах соответственно 1/10 и 1/20 от максимально возможной для накожного нанесения дозы, установленной в остром опыте при изучении ЛД<sub>50</sub> (3071 и 1535,5 мг/кг от ЛД<sub>50</sub> > 30710 мг/кг). Крысам из контрольной группы наносили питьевую воду в дозе 0,25 мл на 100 г.

В течение всего периода применения препарата вели наблюдение за общим состоянием и поведением животных, реакцией на раздражители (звук, свет), проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью. На 1 и 7-е сутки опыта регистрировали массу тела животных.

На первые сутки после последнего нанесения препарата (на 8-е сутки опыта) половину животных из каждой группы подвергали эвтаназии и отбирали пробы крови (в пробирки с и без антикоагулянта) для определения морфологических и биохимических показателей. Через 10 сут после последнего нанесения препарата (на 17-е сутки опыта) подвергали эвтаназии вторую половину животных и отбирали пробы крови для оценки степени обратимости возможных токсических процессов после многократного применения препарата.

Проводили макроскопическое исследование органов (печени, легких, почек, сердца, селезенки, желудка и кишечника); отбирали органы у всех крыс каждой группы, определяли массу органов и рассчитывали массовые коэффициенты.

Относительную массу (S) каждого органа вычисляли по формуле:

$$S = (m / M) \times 100,$$

где m – масса органа, г; M – масса тела животного, г.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента с помощью программы Microsoft Excel 2016. Различия считали статистически значимыми (достоверными) при  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В течение 7 сут ежедневного накожного применения препарата в дозах 1/10 и 1/20 от максимально нанесенной на кожу дозы, установленной в остром опыте при изучении ЛД<sub>50</sub>, у животных не наблюдали патологических

изменений в общем состоянии и поведении; прием корма, воды, видимые физиологические функции были сопоставимы с началом опыта.

В таблице 1 приведены данные по динамике прироста массы тела у крыс, которым наносили препарат, в сравнении с контрольными животными. При всех использованных дозах наблюдали прирост массы животных, который сопоставим с приростом массы крыс из контрольной группы.

Таблица 1

Динамика прироста массы тела животных (n = 10)

Table 1

Dynamics of animal body weight gain

| Сутки опыта                    | Прирост массы тела крыс (г) разных групп |             |             |
|--------------------------------|------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                | контрольная                              | 1-я опытная | 2-я опытная |
| 1                              | 201,30±0,90                              | 201,00±0,73 | 200,80±0,87 |
| 7                              | 206,80±0,84                              | 206,20±0,79 | 205,90±0,67 |
| % прироста массы тела животных | 2,89±0,26                                | 2,59±0,15   | 2,54±0,15   |

Результаты патологоанатомического исследования на 8 и 17-е сутки субхронического эксперимента на крысах не выявили макроскопических различий между опытными и контрольной группами. Это позволило объединить данные некропсии и представить их как средние значения для всех животных. При наружном осмотре крыс из всех исследуемых групп видимых патологий не зафиксировали. При вскрытии животных установлено, что положение внутренних органов грудной и брюшной полостей анатомически правильное. При макроскопическом исследовании печени, легких, почек, сердца, селезенки и кожного покрова изменений в органах не обнаружено; форма и величина органов, а также консистенция и строение при разрезе соответствуют физиологическим нормам для данного вида животных. Патологических изменений кожи у животных в месте нанесения не наблюдали.

Результаты расчетов массовых коэффициентов приведены в таблице 2 и свидетельствуют о том, что в испытанных дозах 3071 и 1535,5 мг/кг массовые коэффициенты всех органов животных из опытных групп на первые сутки и через 10 сут после последнего нанесения препарата статистически значимо

не отличались от показателей контрольной группы.

Результаты морфологических исследований крови крыс, проведенных в течение субхронического эксперимента на 8 и 17-е сутки, приведены в таблице 3. Статистически значимых изменений по морфологическим показателям крови крыс из опытных групп по сравнению с контролем не установлено.

При проведении биохимического исследования крови через сутки и через 10 сут после накожного применения исследуемого препарата в течение недели не установлено достоверно значимых различий в показателях крови у крыс из опытных групп по сравнению с контрольными аналогами (табл. 4).

Таким образом, полученные нами результаты согласуются с данными литературы [2, 8, 10, 13] и позволяют проводить дальнейшие испытания безопасности и эффективности исследуемого препарата на целевых видах животных.

### Заключение

При оценке субхронической токсичности препарата на основе D-цифенотрина, пирпроксифена и пиперонилбутоксида, применяемого накожно в течение 7 суток, установле-

Таблица 2

Массовые коэффициенты органов крыс (n = 5)

Table 2

Rat organ mass ratios

| Орган     | Срок исследования, сутки | Массовые коэффициенты органов после нанесения препарата в дозах (мг/кг) и в контроле |            |            |
|-----------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
|           |                          | контроль                                                                             | 3071       | 1535,5     |
| Печень    | 8                        | 3,64±0,038                                                                           | 3,62±0,040 | 3,64±0,021 |
|           | 17                       | 3,73±0,007                                                                           | 3,74±0,007 | 3,74±0,008 |
| Почки     | 8                        | 0,83±0,012                                                                           | 0,83±0,009 | 0,84±0,008 |
|           | 17                       | 0,90±0,004                                                                           | 0,89±0,008 | 0,89±0,002 |
| Селезенка | 8                        | 0,26±0,016                                                                           | 0,26±0,022 | 0,25±0,017 |
|           | 17                       | 0,31±0,004                                                                           | 0,30±0,005 | 0,31±0,003 |
| Легкие    | 8                        | 0,67±0,010                                                                           | 0,66±0,008 | 0,67±0,009 |
|           | 17                       | 0,72±0,003                                                                           | 0,71±0,002 | 0,72±0,002 |
| Сердце    | 8                        | 0,47±0,010                                                                           | 0,46±0,010 | 0,46±0,008 |
|           | 17                       | 0,48±0,005                                                                           | 0,49±0,003 | 0,49±0,002 |

Таблица 3

Морфологические показатели крови крыс (n = 5)

Table 3

Morphologic indices of rat blood

| Параметр                         | Срок исследования, сутки | Значение параметра для крыс после нанесения препарата в дозах (мг/кг) и в контроле |             |             |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                  |                          | контроль                                                                           | 3071        | 1535,5      |
| Гематокрит, %                    | 8                        | 44,96±0,83                                                                         | 43,82±0,81  | 44,42±0,68  |
|                                  | 17                       | 45,38±0,73                                                                         | 45,30±0,76  | 45,92±0,69  |
| Гемоглобин, г/л                  | 8                        | 120,4±5,31                                                                         | 122,6±2,93  | 121,8±4,28  |
|                                  | 17                       | 121,0±5,89                                                                         | 123,6±6,03  | 122,6±3,64  |
| Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л | 8                        | 7,86±0,28                                                                          | 7,68±0,25   | 7,90±0,16   |
|                                  | 17                       | 7,78±0,24                                                                          | 7,48±0,22   | 7,74±0,18   |
| Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л   | 8                        | 7,52±0,21                                                                          | 7,62±0,23   | 7,36±0,18   |
|                                  | 17                       | 6,78±0,21                                                                          | 6,76±0,18   | 6,80±0,19   |
| Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л  | 8                        | 509,0±7,22                                                                         | 506,8±9,05  | 512,0±10,31 |
|                                  | 17                       | 509,8±8,85                                                                         | 506,8±11,62 | 509,6±9,87  |
| Лейкограмма, %                   |                          |                                                                                    |             |             |
| Палочкоядерные нейтрофилы        | 8                        | 0                                                                                  | 0           | 0           |
|                                  | 17                       | 0                                                                                  | 0           | 0           |
| Сегментоядерные нейтрофилы       | 8                        | 29,2±1,66                                                                          | 29,8±1,62   | 28,4±1,96   |
|                                  | 17                       | 29,2±1,77                                                                          | 28,8±1,46   | 31,0±2,02   |
| Эозинофилы                       | 8                        | 0,8±0,37                                                                           | 1,0±0,45    | 1,0±0,32    |
|                                  | 17                       | 0,6±0,24                                                                           | 0,6±0,40    | 0,8±0,37    |
| Моноциты                         | 8                        | 1,4±0,24                                                                           | 1,6±0,40    | 1,8±0,37    |
|                                  | 17                       | 1,6±0,40                                                                           | 1,8±0,37    | 1,8±0,37    |
| Базофилы                         | 8                        | 0                                                                                  | 0           | 0           |
|                                  | 17                       | 0                                                                                  | 0           | 0           |
| Лимфоциты                        | 8                        | 68,6±1,21                                                                          | 67,6±1,21   | 68,8±1,56   |
|                                  | 17                       | 68,6±1,91                                                                          | 68,8±1,16   | 66,4±1,75   |



Таблица 4

## Биохимические показатели крови крыс (n = 5)

Table 4

## Biochemical parameters of rat blood

| Параметр                      | Срок исследования, сутки | Значение параметра для крыс после нанесения препарата в дозах (мг/кг) и в контроле |            |             |
|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
|                               |                          | контроль                                                                           | 3071       | 1535,5      |
| Глюкоза, ммоль/л              | 8                        | 4,36±0,14                                                                          | 4,42±0,18  | 4,34±0,14   |
|                               | 17                       | 4,24±0,10                                                                          | 4,34±0,16  | 4,50±0,13   |
| Белок общий, г/л              | 8                        | 65,2±1,71                                                                          | 65,8±1,93  | 66,8±1,98   |
|                               | 17                       | 66,4±2,06                                                                          | 66,8±2,22  | 66,4±1,89   |
| Альбумины, г/л                | 8                        | 29,2±1,28                                                                          | 29,8±1,16  | 29,6±0,93   |
|                               | 17                       | 28,4±1,21                                                                          | 28,8±1,36  | 29,8±1,32   |
| Билирубин общий, мкмоль/л     | 8                        | 4,00±0,16                                                                          | 3,90±0,18  | 3,96±0,14   |
|                               | 17                       | 4,14±0,20                                                                          | 4,10±0,22  | 3,96±0,24   |
| Аланинаминотрансфераза, Ед/л  | 8                        | 56,4±3,82                                                                          | 58,0±3,42  | 57,0±3,27   |
|                               | 17                       | 62,0±3,21                                                                          | 62,8±3,06  | 62,4±2,25   |
| Аспаратамино-трасфераза, Ед/л | 8                        | 123,6±5,33                                                                         | 126,8±5,94 | 125,8±6,45  |
|                               | 17                       | 121,6±5,04                                                                         | 125,2±6,09 | 124,6±5,73  |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л      | 8                        | 228,6±5,96                                                                         | 232,4±6,99 | 236,0±9,82  |
|                               | 17                       | 224,6±5,35                                                                         | 226,4±8,78 | 221,4±6,87  |
| α-Амилаза, Ед/л               | 8                        | 616,6±5,79                                                                         | 620,6±8,65 | 612,0±14,57 |
|                               | 17                       | 615,0±12,45                                                                        | 608,2±9,59 | 609,2±11,20 |
| Креатинин, мкмоль/л           | 8                        | 49,70±0,78                                                                         | 48,64±1,22 | 47,82±1,09  |
|                               | 17                       | 49,44±1,21                                                                         | 49,40±0,68 | 49,74±1,11  |
| Мочевина, ммоль/л             | 8                        | 5,96±0,33                                                                          | 5,78±0,19  | 6,08±0,31   |
|                               | 17                       | 5,96±0,17                                                                          | 5,84±0,09  | 6,04±0,19   |

но, что дозы 1/10 от ЛД<sub>50</sub> (3071 мг/кг) и 1/20 от ЛД<sub>50</sub> (1535,5 мг/кг) не оказывают негативного влияния на организм крыс, его физиологическое состояние, не вызывают изменений морфологических и биохимических показателей крови, а также массовых коэффициентов внутренних органов. Дозы 3071 и 1535,5 мг/кг являются недействующими (безопасными). Пороговой и токсической дозы установить не удалось.

## Список источников

1. Бирюкова Н. П., Рушаков С. В., Напалкова В. В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения // Ветеринарный врач. 2018. № 1. С. 3-9.
2. Бурмистрова М. И., Василевич Ф. И., Дельцов А. А. Влияние инсекто-акарицидного препарата Дельцид 7,5\* на организм кроликов // Ветеринария и кормление. 2021. № 2. С. 10-12. <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2021-2-2>
3. Васильев А. Н. Качественные доклинические исследования – необходимый этап разработки и внедрения в клиническую практику новых лекарственных препаратов // Антибиотики и химиотерапия. 2012. Т. 57, № 1-2. С. 41-49.
4. 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. 6-19. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
5. Исламов Р. А. Методология эксперимента с использованием лабораторных животных // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2016. № 1. С. 522-525.
6. Липатов В. А., Крюков А. А., Северинов Д. А., Саакян А. Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo часть I // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019. Т. 27. № 1. С. 80-92. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>

7. Липатов В. А., Северинов Д. А., Крюков А. А., Саакян А. Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований in vivo. Часть II // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2019. Т. 27. № 2. С. 245-257. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257>
8. Махватулова 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>
9. Миронов А. Н., Бунятян Н. Д., Васильев А. Н., Верстакова О. Л., Журавлева М. В., Лепехин В. К., Коробов Н. В., Меркулов В. А., Орехов С. Н., Сакаева И. В., Утешиев Д. Б., Яворский А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
10. 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>
11. Тюренков И. Н., Ломкина Е. М., Куркин Д. В., Бакулин Д. А., Волотова Е. В. Этические аспекты доклинических исследований // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2015. № 3. С. 36-41.
12. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.
13. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Assessment Report. Cyphenothrin Product-type 18 (insecticides, acaricides and products to control other arthropods). Greece, 2018; 87.

Статья поступила в редакцию 25.10.24; одобрена после рецензирования 31.10.24; принята к публикации 07.11.24

#### Об авторах:

**Арисов Михаил Владимирович**, доктор ветеринарных наук, профессор РАН, заведующий лабораторией эктопаразитозов, руководитель ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН; SPIN-код: 8737-2270, Researcher ID: B-7834-2018, Scopus ID: 57207942094.

**Поселов Дмитрий Сергеевич**, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник, SPIN-код: 3567-9873, Researcher ID: U-6241-2018.

**Поселова Екатерина Владимировна**, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник, SPIN-код: 9544-1588, Researcher ID: AAI-4469-2021.

**Степанов Алексей Александрович**, кандидат ветеринарных наук, SPIN-код: 5827-5008, Researcher ID: U-8135-2018.

**Новик Тамара Самуиловна**, доктор биологических наук, профессор лаборатории экспериментальной терапии, SPIN-код: 8456-3915, Researcher ID: U-6372-2018, Scopus ID: 6601960888.

#### Вклад авторов:

Арисов М. В. – разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов исследования, формулировка выводов.

Поселов Д. С. – исследование материала, формулировка выводов.

Поселова Е. В. – обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, статистическая обработка результатов исследования.

Степанов А. А. – анализ и интерпретация полученных данных, написание статьи.

Новик Т. С. – анализ и интерпретация полученных данных

*Авторы прочитали и одобрили 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. Burmistrova M. I., Vasilevich F. I., Deltsov A. A. Effects of the insectoacaricidal drug Delcid 7.5° on the rabbits' organism. *Veterinariya i kormleniye = Veterinary medicine and feeding*. 2021; 2: 10-12. (In Russ.) <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2021-2-2>

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. 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: 6-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2017-9-6-18>
5. Islamov R. A. Methodology for an experiment using laboratory animals. *Vestnik Kazakhskogo natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2016; 1: 522-525. (In Russ.)
6. Lipatov V. A., Kryukov A. A., Severinov D. A., Saakyan A. R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research, part I. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I. P. Pavlova = I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019; 27 (1): 80-92. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ201927180-92>
7. Lipatov V. A., Severinov D. A., Kryukov A. A., Saakyan A. R. Ethical and legal aspects of in vivo experimental biomedical research. Part II. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I. P. Pavlova = I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019; 27 (2): 245-257. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2019272245-257>
8. 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>
9. Mironov A. N., Bunyatyan N. D., Vasiliev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepakhin V. K., Korobov N. V., Merkulov V. A., Orekhov S. N., Sakaeva I. V., Uteshev D. B., Yavorsky A. N. Guidelines for drug preclinical studies. Part 1. M.: Grif i K, 2012; 944. (In Russ.)
10. Tochueva O. N., Arisov M. V. Toxicological evaluation of combination drugs based on imidacloprid, moxidectin and pyriproxyfen. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2024; 18 (3): 301-307. (In Russ.). <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2024-18-3-301-307>
11. Tyurenkov I. N., Lomkina E. M., Kurkin D. V., Bakulin D. A., Volotova E. V. Ethical aspects of preclinical studies. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornyye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory studies and expert evaluation of medicinal products*. 2015; 3: 36-41. (In Russ.)
12. Khabriev R. U. Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M.: Medicine, 2005; 832. (In Russ.)
13. Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Assessment Report. Cyphenothrin Product-type 18 (insecticides, acaricides and products to control other arthropods). Greece, 2018; 87.

The article was submitted 25.10.24; approved after reviewing 31.10.24; accepted for publication on 07.11.24

#### About the authors:

**Mikhail V. Arisov**, Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Laboratory of Ectoparasitosis, Head of the VNIIP – FSC VIEV; SPIN: 8737-2270, Researcher ID: B-7834-2018, Scopus ID: 57207942094.

**Dmitry S. Poselov**, Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher, SPIN: 3567-9873, Researcher ID: U-6241-2018.

**Ekaterina V. Poselova**, Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher, SPIN: 9544-1588, Researcher ID: AAI-4469-2021.

**Alexey A. Stepanov**, Candidate of Veterinary Sciences, SPIN: 5827-5008, Researcher ID: U-8135-2018.

**Novik Tamara S.**, Doctor of Biological Sciences, Professor of the Laboratory of Experimental Therapy, SPIN: 8456-3915, Researcher ID: U-6372-2018, Scopus ID: 6601960888.

#### Contribution of the authors:

Arisov M. V. – study design development, analysis of research results, conclusions.

Poselov D. S. – materials study, conclusions.

Poselova E. V. – publication review on topic of the article, obtained data analysis, statistical processing of research results.

Stepanov A. A. – obtained data analysis and interpretation, article writing.

Novik T. S. – obtained data analysis and interpretation.

*All authors have read and approved the final manuscript.*