

Научная статья

УДК 619:615.015.4

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-309-318>

## Сроки выведения остаточных количеств ивермектина из организма цыплят-бройлеров после применения Ивербутана

Евгения Николаевна Индюхова<sup>1</sup>, Михаил Владимирович Арисов<sup>2</sup>

<sup>1,2</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», Москва, Россия

<sup>1</sup>[indyuhova@vniigis.ru](mailto:indyuhova@vniigis.ru), <https://orcid.org/0000-0003-3294-6119>

<sup>2</sup>[director@vniigis.ru](mailto:director@vniigis.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2103-8468>

### Аннотация

**Цель исследований** – изучить сроки выведения остаточных количеств ивермектина в результате трехкратного перорального введения препарата Ивербутан цыплятам-бройлерам.

**Материалы и методы.** Для эксперимента отобрано 18 голов цыплят-бройлеров в возрасте 28 сут. Птицу содержали в условиях Подольского опытно-производственного отдела ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Ивербутан в качестве действующих веществ содержит 0,4% ивермектина и 10,0% бутафосфана. Препарат задавали перорально групповым методом из расчета 1,0 мл Ивербутана на 1 л питьевой воды. Ивербутан выпаивали трехкратно: двукратно с интервалом 24 ч и один раз через 14 сут. Убой птиц и отбор проб органов и тканей проводили через 9, 14 и 19 сут после трехкратного применения препарата. Отбирали органы и ткани от 6 голов каждого вида: мышцы, печень, почки и кожу с подкожной жировой клетчаткой. Методика основана на определении ивермектина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной модификацией N-метилимидазолом и ангидридом трифторуксусной кислоты с последующим детектированием по флуоресценции. Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта.

**Результаты и обсуждение.** Изучены сроки выведения остаточных количеств ивермектина из организма цыплят после трехкратного применения препарата. Остаточные количества, превышающие максимально допустимые уровни, определены через 9 и 14 сут после окончания применения препарата. Установлено, что через 19 сут органы и ткани цыплят не содержат ивермектина. Таким образом, через 19 сут после трехкратного применения Ивербутана мясо сельскохозяйственных птиц может быть использовано в пищу.

**Ключевые слова:** ивермектин, Ивербутан, цыплята-бройлеры, высокоэффективная жидкостная хроматография, остаточные количества

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

**Конфликт интересов отсутствует**

**Для цитирования:** Индюхова Е. Н., Арисов М. В. Сроки выведения остаточных количеств ивермектина из организма цыплят-бройлеров после применения Ивербутана // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 3. С. 309–318.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-309-318>

© Индюхова Е. Н., Арисов М. В., 2022



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

Original article

# The elimination period of ivermectin residuals from the body of broiler chickens after Iverbutan

Evgenia N. Indyuhova<sup>1</sup>, Mikhail V. Arisov<sup>2</sup>

<sup>1,2</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”, Moscow, Russia

<sup>1</sup>indyuhova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3294-6119>

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

## Abstract

**The purpose of the research** is to study the elimination period of Ivermectin residuals after three oral administrations of Iverbutan to broiler chickens.

**Materials and methods.** For the experiment, 18 broiler chickens aged 28 days were selected. The birds were kept in the conditions of the Podolsk Experimental Production Department of the VNIIP – FSC VIEV. Iverbutan contains 0.4% of ivermectin and 10.0% of butaphosphan as active substances. The drug was administered orally by the group method at the rate of 1.0 mL of Iverbutan per 1 Liter of drinking water. Iverbutan was given three times: twice with a 24-hour interval and once after 14 days. The birds were killed and samples of their organs and tissues were taken at 9, 14, and 19 days after the drug was administered three times. Organs and tissues of each following type were collected from 6 birds: muscles, liver, kidneys, and skin with subcutaneous adipose tissue. The technique was based on the determination of Ivermectin by high performance liquid chromatography with modified pre-column accomplished with N-methylimidazole and trifluoroacetic anhydride, followed by fluorescence detection. The quantification was performed by the internal standardization.

**Results and discussion.** The period was studied for elimination of Ivermectin residuals from the chickens' body after the drug was administered three times. The residuals that exceed the maximum allowable levels were determined at 9 and 14 days after the drug was completed. It was found that the chickens' organs and tissues did not contain Ivermectin at 19 days. Thus, poultry meat can be used for food at 19 days after Iverbutan is administered three times.

**Keywords:** Ivermectin, Iverbutan, broiler chickens, high performance liquid chromatography, residuals

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

**There is no conflict of interests**

**For citation:** Indyuhova E. N., Arisov M. V. The elimination period of Ivermectin residuals from the body of broiler chickens after Iverbutan. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16(3): 309–318. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-309-318>

© Indyuhova E. N., Arisov M. V., 2022

## Введение

В условиях промышленного птицеводства широко распространены аскариды, гетеракисы, капиллярии, гамазовые и аргасовые клещи, пухоеды, пероеды, зоофильные мухи и др. [1, 2, 6]. Функционирование указанных паразитарных систем приводит к снижению у кур яйценоскости, сохранности, потере массы тела, а также массовой гибели. Наряду с этим, в организме птиц наблюдают глубокие нарушения физиолого-биохимических процессов, в частности, развитие оксидативного стресса [16].

Поэтому, разработка, фармако-токсикологическая оценка новых противопаразитарных

препаратов является актуальным направлением для паразитологии, а также для птицеводческой отрасли. Важная составляющая доклинических испытаний лекарственных препаратов для продуктивных животных – это изучение сроков выведения остаточных количеств действующих веществ или метаболитов из их организма.

Данная работа является продолжением серии исследований фармако-токсикологических свойств нового комбинированного препарата Ивербутан [4, 5, 17].

Ивербутан – лекарственный препарат, состоящий из двух действующих веществ –

ивермектина и бутафосфана, а также вспомогательных компонентов. По степени воздействия на организм препарат относится к веществам «умеренно опасным» – 3 класс опасности.

Механизм действия ивермектина заключается в его влиянии на величину тока ионов хлора через мембраны нервных и мышечных клеток паразита. Ивермектин обладает высокой липофильностью. Это приводит к его выраженному депонированию в жировой ткани, что важно учитывать при проведении доклинических исследований [9].

Цель работы – изучить сроки выведения остаточных количеств ивермектина в результате трехкратного перорального введения Ивербутана цыплятам-бройлерам. Для осуществления заявленной цели определены следующие задачи: 1) разработать и валидировать метод определения остаточных количеств ивермектина в мышечной ткани, кожи с подкожной жировой клетчаткой, печени и почках цыплят; 2) определить содержание ивермектина в тканях и органах птиц после трехкратного перорального введения Ивербутана.

### Материалы и методы

Для эксперимента отобрано 18 цыплят-бройлеров кросса Кобб 500 в возрасте 28 сут массой тела 1480–1500 г. Все исследуемое поголовье до и во время опыта находилось под наблюдением, отклонений физиологического статуса не выявлено. Птицу содержали в условиях Подольского опытно-производственного отдела ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в соответствии с зоотехническими требованиями.

Препарат задавали перорально групповым методом. Суточная доза – 400 мкг ивермектина на 1 кг массы птицы из расчета 1,0 мл препарата на 1 л питьевой воды. Ивербутан выпаивали трехкратно: двукратно с интервалом 24 ч и один раз через 14 сут.

Убой птиц и отбор проб органов и тканей проводили через 9, 14 и 19 сут после трехкратного применения препарата. Отбирали органы и ткани от 6 голов каждого вида: мышцы, печень, почки и кожу с подкожной жировой клетчаткой.

Все отобранные пробы органов и тканей маркировали, замораживали, помещали в термоконтейнер и доставляли в лабораторию

ВНИИП, где пробы гомогенизировали и далее хранили в морозильной камере при температуре  $-25^{\circ}\text{C}$  до момента исследования.

*Принцип метода определения ивермектина в органах и тканях.* Методика основана на определении ивермектина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной модификацией N-метилимидазолом и ангидридом трифторуксусной кислоты с последующим детектированием по флуоресценции [7]. Количественное определение проводили методом внутреннего стандарта.

Осушающую смесь готовили путём смешивания натрия уксуснокислого безводного и просушенного магния сернокислого в соотношении 1 : 2. Для этого в фарфоровой выпарительной чаше навеску 500 г магния сернокислого 7-водного помещали в муфельную печь, нагретую до  $550^{\circ}\text{C}$  на 2,5–3 ч (до полного высушивания), затем перемалывали в фарфоровой ступке, помещали 250 г безводного сульфата магния в фарфоровый стакан, после чего присыпали навеску натрия уксуснокислого безводного массой 125 г и тщательно перемешивали. Смесь хранили в лабораторном эксикаторе, заполненном силикагелем.

Подвижную фазу готовили путем смешивания ацетонитрила и воды в соотношении 99 : 1. Подвижную фазу фильтровали через мембранный фильтр 0,45 мкм и дегазировали.

Работу с хроматографом осуществляли согласно инструкциям. Хроматографическую колонку Kromasil 100-3.5-C18  $3.0 \times 150$  мм предварительно промывали элюентом в течение 40 мин. подачей элюента со скоростью 0,9 мл/мин.

Смесь для дериватизации готовили путем смешивания одной части трифторуксусного ангидрида и двух частей ацетонитрила (об/об) и далее вортексировали в течение 30 с. Раствор использовали свежеприготовленным.

*Приготовление основного стандартного раствора ивермектина.* На аналитических весах взвешивали с точностью до четвертого десятичного знака 0,0100 г стандартного образца ивермектина (с учётом чистоты стандартного образца). Навеску растворяли в 10 мл ацетонитрила, получая при этом основной раствор с концентрацией 1 мг/мл.

Промежуточные стандарты анализа готовили из основного методом последовательных

разбавлений в ацетонитриле. Концентрации промежуточных стандартных образцов составляли 0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0 и 25,0 мкг/мл.

*Приготовление основного стандартного раствора дорамектина (внутренний стандарт).* На аналитических весах взвешивали с точностью до четвёртого десятичного знака по 0,0100 г стандартного образца дорамектина (с учётом чистоты стандартного образца). Навеску растворяли в 10 мл ацетонитрила, получая при этом основной раствор с концентрацией 1 мг/мл.

Рабочий раствор дорамектина готовили из основного методом разбавления в 200 раз в ацетонитриле. Для этого в мерную колбу объёмом 10,0 мл вносили 50 мкл основного стандартного раствора, растворяли в небольшом количестве ацетонитрила и доводили ацетонитрилом до метки. Концентрация промежуточного раствора внутреннего стандарта составляла 5 мкг/мл.

*Приготовление калибровочных проб органов и тканей.* Стандартные пробы ивермектина готовили путём добавления к 1,0 г чистых гомогенизированных органов и тканей 10 мкл соответствующего промежуточного раствора ивермектина (0,1; 0,5; 1,0; 5,0; 10,0 и 25,0 мкг/мл) до достижения концентраций аналита 1, 5, 10, 50, 100 и 250 нг/г. После этого стандартные образцы вортиксовали в течение 10 с и оставляли в покое в течение 30 мин. перед использованием при комнатной температуре. Стандартные пробы использовали свежеприготовленными.

*Подготовка проб органов и тканей к анализу.* Пробу органов и тканей массой 1,0 г помещали в полипропиленовую пробирку объёмом 15 мл. Затем добавляли 5 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта (дорамектина) концентрацией 5 мкг/мл. Далее приливали 5 мл ацетонитрила и насыпали 1,5 г осушающей смеси, вортиксовали и перемешивали на орбитальном шейкере в течение 20 мин. при 600 об/мин. Затем центрифугировали 5 мин. при скорости вращения 3900 об/мин. Ацетонитрильные экстракты (супернатант) отбирали в чистые полипропиленовые пробирки и упаривали при 50 °С в токе азота. Сухой остаток растворяли в 1 мл ацетонитрила, проводя обработку образцов в УЗ-ванне при комнатной температуре. К полученному раствору добавляли 100 мкл N-метилимидазола,

вортиксовали в течение 10 с. Помещали в морозильную камеру на 5 мин. при температуре -26 °С. Затем добавляли 300 мкл смеси трифторуксусного ангидрида и ацетонитрила. Далее пробы вортиксовали в течение 10 с и помещали в холодильник на 30 мин. при температуре 4 °С для протекания реакции дериватизации. Пробы через 30 мин. переносили в виалы, пропуская через мембранный фильтр 0,22 мкм и анализировали методом ВЭЖХ.

Валидация методики количественного определения ивермектина выполнена в соответствии с руководствами [8, 10–13, 15, 20] по показателям: линейность, степень извлечения, специфичность, прецизионность, правильность (точность), пределы количественного и качественного определения.

Для качественного и количественного анализа полученных экстрактов применяли процедуру калибровки хроматографических данных. Процедура калибровки имеет две цели: определение времени удерживания анализируемого компонента для его последующей идентификации (качественный анализ проб) и определение концентрации аналита при помощи калибровочного графика (метод внутреннего стандарта).

При получении калибровочных графиков для ивермектина использовали линейную интерполяцию со свободным коэффициентом, с весами  $1/x^2$  ( $y = kx + b$ ) [12] зависимости  $S_{IVE}/S_{IS}$  от  $C_{IVE}$  (метод внутреннего стандарта).

Для построения калибровочных зависимостей отношений величин площадей ивермектина и дорамектина от концентраций аналита в органах и тканях выбран диапазон от 1 до 250 нг/г.

Полученные результаты калибровки в биоматрицах приведены на рисунках 1–4.

Полученные коэффициенты корреляции свидетельствуют о высокой степени линейности откликов хроматографической системы в данном диапазоне концентраций.

*Расчет концентраций ивермектина в органах и тканях.* Для вычисления концентраций ивермектина в исследуемых пробах органов и тканей применяли уравнения, полученные для линии тренда калибровочных графиков по экстрактам модельных проб биоматриц:

$$C_{IVE} = \frac{S_{IVE} - b}{k} \cdot S_{IS}$$

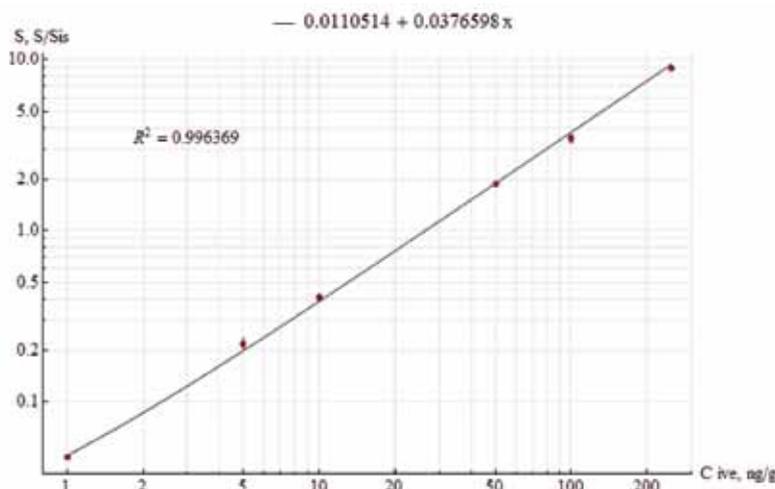


Рис. 1. Калибровка ивермектина в мышечной ткани  
 [Fig. 1. Ivermectin calibrated in muscle tissue]

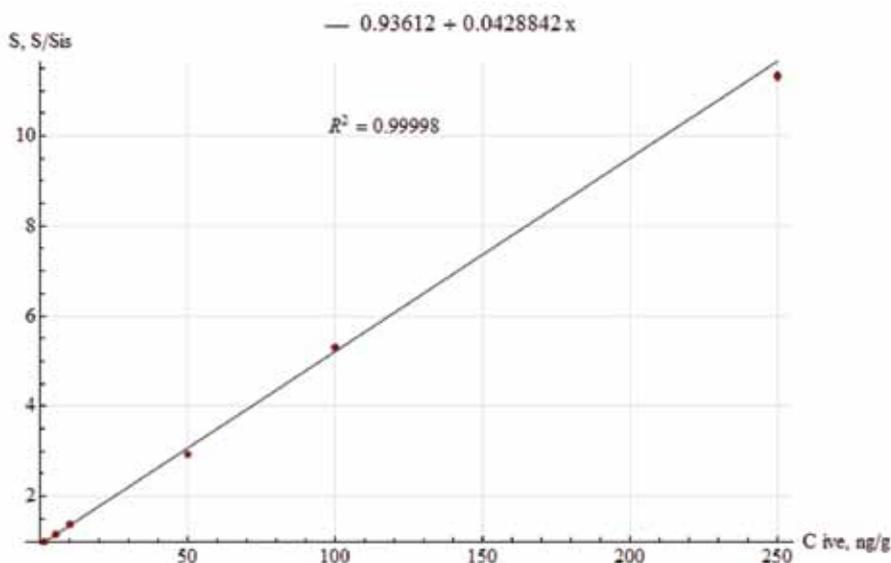


Рис. 2. Калибровка ивермектина в печени  
 [Fig. 2. Ivermectin calibrated in liver]

где  $C_{IVE}$  – искомая концентрация ивермектина в биоматрицах, нг/г;  $S_{IS}$  – площадь пика до-рамектина (внутреннего стандарта),  $mV \cdot sec$ ;  $S_{IVE}$  – площадь пика ивермектина в экстракте пробы,  $mV \cdot sec$ ;  $k$  и  $b$  – коэффициент калибровочной зависимости.

Для оценки потерь аналита в процессе пробоподготовки и оценки влияния матрицы экстракта на отклики, изучены степени извлечения ивермектина на низком (5 нг/г), среднем (50 нг/г) и высоком (250 нг/г) уровнях концентраций.

На основании стандартного отклонения свободного коэффициента  $b$  калибровочных графиков установлены пределы обнаружения (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) ивермектина в органах и тканях. Определение LOD и LOQ осуществляли по формулам [21]:

$$LOD = 3 \cdot SD_b \cdot k^{-1}$$

$$LOQ = 10 \cdot SD_b \cdot k^{-1},$$

где  $SD_b$  – стандартное отклонение коэффициента  $b$  калибровочных зависимостей;  $k$  –

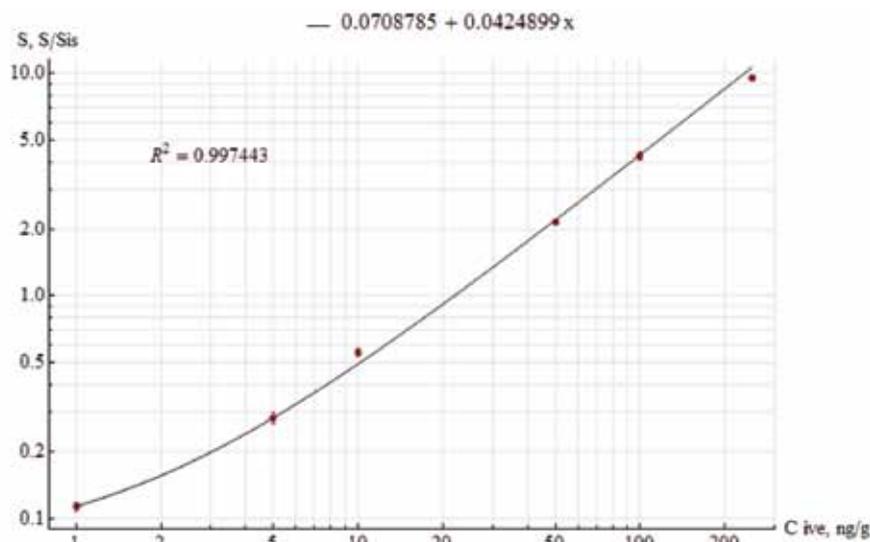


Рис. 3. Калибровка ивермектина в почках

[Fig. 3. Ivermectin calibrated in kidneys]

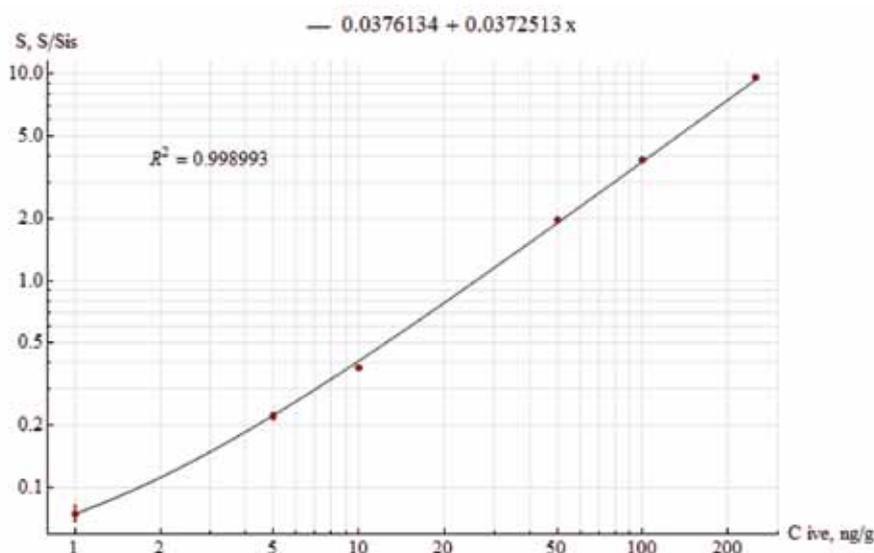


Рис. 4. Калибровка ивермектина в коже с подкожной жировой клетчаткой

[Fig. 4. Ivermectin calibrated in skin and subcutaneous adipose tissue]

коэффициент корреляции (угловой коэффициент).

Вычисленные пределы детектирования и количественного определения ивермектина приведены в таблице 1.

### Результаты и обсуждение

Предложенная методика определения ивермектина в органах и тканях имела линейную зависимость ( $R > 0,99$ ) в диапазоне 1–250 нг/г

и показала хорошую воспроизводимость и правильность. Метод позволяет идентифицировать ивермектин в модельных пробах и образцах органов и тканей от сельскохозяйственной птицы.

Результаты исследования остаточных количеств ивермектина в органах и тканях цыплят приведены в таблицах 2–4.

Известно, что за счет своих липофильных свойств, ивермектин может накапливаться в органах и тканях, что и обуславливает про-

Таблица 1 [Table 1]

**Определение LOD и LOQ ивермектина в органах и тканях**  
**[Determination of ivermectin LOD and LOQ in organs and tissues]**

Биоматрица [Biomatrix]	LOD, нг/г [LOD, ng/g]	LOQ, нг/г [LOQ, ng/g]
Мышечная ткань [Muscle tissue]	0,3	1,0
Печень [Liver]	0,2	0,7
Почки [Kidneys]	0,3	1,0
Кожа с подкожной жировой клетчаткой [Skin with subcutaneous adipose tissue]	0,2	0,7

Таблица 2 [Table 2]

**Содержание остаточных количеств ивермектина в организме цыплят на 9-е сутки после применения Ивербутана**

**[The content of residual amounts of ivermectin in the chicken's body on the 9th day after giving iverbutan]**

№ птицы [Bird no.]	Наименование биоматрицы [Biomatrix name]			
	Мышцы [Muscles]	Печень [Liver]	Почки [Kidneys]	Кожа с подкожной жировой клетчаткой [Skin with subcutaneous adipose tissue]
	Концентрация ивермектина, нг/г [Ivermectin concentration, ng/g]			
1	2,5	< LOD	< LOD	19,6
2	6,9	< LOD	< LOD	7,8
3	2,0	< LOD	< LOD	6,6
4	1,8	< LOD	< LOD	24,3
5	1,0	< LOD	< LOD	7,2
6	1,3	< LOD	2,2	4,5

Таблица 3 [Table 3]

**Содержание остаточных количеств ивермектина в организме цыплят на 14-е сутки после применения Ивербутана**

**[The content of residual amounts of ivermectin in the chicken's body on the 14th day after giving iverbutan]**

№ птицы [Bird no.]	Наименование биоматрицы [Biomatrix name]			
	Мышцы [Muscles]	Печень [Liver]	Почки [Kidneys]	Кожа с подкожной жировой клетчаткой [Skin with subcutaneous adipose tissue]
	Концентрация ивермектина, нг/г [Ivermectin concentration, ng/g]			
1	< LOD	< LOD	< LOD	4,1
2	< LOD	< LOD	< LOD	1,7
3	< LOD	< LOD	< LOD	3,7
4	< LOD	< LOD	< LOD	2,4
5	< LOD	< LOD	< LOD	3,0
6	< LOD	< LOD	< LOD	2,8

должительность его противопаразитарного эффекта [14, 18]. В работе L. Moreno (2017) отмечено выраженное распределение ивермектина в жировой ткани [19].

Нами ивермектин обнаружен в органах и тканях птиц через 9 и 14 сут после окончания применения препарата. На 9-е сутки ивермектин выявлен у всех цыплят в мышечной ткани на уровне 1,0–6,9 нг/г и в коже с подкожной

жировой клетчаткой в диапазоне от 4,5 до 24,3 нг/г. У одного цыпленка на 9-е сутки ивермектин зафиксирован в почках (2,2 нг/г).

Через 14 сут с окончания применения препарата ивермектин обнаружен только в коже с подкожной жировой клетчаткой у цыплят на уровне 1,7–4,1 нг/г. Через 19 сут после трехкратного перорального введения ивермектин в организме цыплят не обнаружен.

Содержание остаточных количеств ивермектина в организме цыплят  
на 19-е сутки после применения Ивербутана

[The content of residual amounts of ivermectin in the chicken's body on the 19th day after giving iverbutan]

№ птицы [Bird no.]	Наименование биоматрицы [Biomatrix name]			
	Мышцы [Muscles]	Печень [Liver]	Почки [Kidneys]	Кожа с подкожной жировой клетчаткой [Skin with subcutaneous adipose tissue]
	Концентрация ивермектина, нг/г [Ivermectin concentration, ng/g]			
1	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
2	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
3	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
4	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
5	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
6	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD

В соответствии с требованиями нормативов на мясную продукцию [3], максимально допустимый уровень содержания ивермектина составляет 1 нг/г.

Заявленные концентрации ивермектина не превысили нормативные значения. Таким образом, мясо птицы, убитой через 19 сут после трехкратного перорального введения Ивербутана, можно использовать в пищу.

### Заключение

Изучены сроки выведения остаточных количеств ивермектина из организма цыплят после трехкратного применения Ивербутана. Остаточные количества, превышающие максимально допустимый уровень, определены через 9 и 14 сут после окончания применения препарата. Через 19 сут в органах и тканях птиц ивермектин не обнаружили, поэтому убой на мясо птиц можно проводить не ранее чем через 19 сут после трехкратного применения Ивербутана.

### Список источников

1. Акбаев Р. М. Эктопаразиты птицы на территории птицефабрик промышленного типа Нечерноземной зоны // Ветеринария. 2009. № 10. С. 32-38.
2. Гапонов С. П. Новые данные о фауне пухоедов (Mallorhaga) в Воронежской области // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2021. № 1 (61). С. 53-60. <https://doi.org/10.26456/vtbio185>
3. Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Комиссия таможенного союза, 2015.
4. Индюхова Е. Н., Арисова Г. Б., Белых И. П., Поселов Д. С., Степанов А. А. Изучение острой токсичности лекарственного препарата для ветеринарного применения Ивербутан // Российский паразитологический журнал. 2021. Т. 15. № 3. С. 76-82. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-3-76-82>
5. Индюхова Е. Н. Субхроническая токсичность перорального препарата на основе ивермектина и бутафосфана на крысах // Ветеринарная патология. 2022. Т. 80. № 2. С. 36-44. <https://doi.org/10.25690/VETPAT.2022.24.70.010>
6. Мовсесян С. О., Петросян Р. А., Никогосян М. А., Варданян М. В., Теренина Н. Б., Воронин М. В. Мониторинг формирования паразитофауны животных при стойловом содержании и на ограниченных пастбищных территориях // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: сборник научных статей по материалам Международной научной конференции. М., 2022. Вып. 23. С. 321-326. <https://doi.org/10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.321-326>
7. МУК 4.1.1874-04. Определение массовой концентрации ивермектина в органах и тканях, плазме и молоке животных, обработанных препаратом иверсект, методом флуоресцентной высокоэффективной жидкостной хроматографии. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009.
8. Сеньюва Х. З., Гилберт Д. Простое руководство для пользователей по разработке и валидации методов. М.: Ториус 77, 2011. 43 с.
9. Суслов В. В., Енгашева Е. С., Кедик С. А., Шняк Е. А., Максимова П. О. Пролонгированные формы антигельминтных препаратов // Российский паразитологический журнал. 2016. Т. 38. № 4. С. 539-546.

10. Энштейн Н. А. Оценка пригодности (валидация) ВЭЖХ методик в фармацевтическом анализе (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2004. Т. 38. № 4. С. 40-56.
11. Boulanger B., Chiap P., Dewe W., Crommen J., Hubert P. An analysis of the SFSTP guide on validation of chromatographic bioanalytical methods: progresses and limitations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003; 32: 753–765.
12. Carroll R. J., Ruppert D. Transformation and weighting in regression, Chapman and Hall, New York. 1998; 249.
13. Ermer J., Miller J. H. M. B. (ed.). Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice. John Wiley & Sons, 2006; 418.
14. Flajs V. C., Grabnar I. Ivermectin pharmacokinetics. *Slov. Vet. Res.* 2002; 39 (3/4): 167-78.
15. Hartmann C., Smeyers-Verbeke J., Massart D. L., McDowall R. D. Validation of bioanalytical chromatographic methods. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis.* 1998; 17 (2): 193-218.
16. Indyuhova E. N., Arisov M. V., Maximov V. I., Azarnova T. O. Characteristics of metabolic disorders in laying hens with dermanysiosis. *Veterinarski Arhiv.* 2022; 92(2): 161-169. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.1376>
17. Indyuhova E., Arisov M., Maximov V., Azarnova T. Subchronic toxicity of ivermectin and butaphosphan in layer chickens. *J. World Poult. Res.* 2022; 12 (1): 38-45. <https://dx.doi.org/10.36380/jwpr.2022.5>
18. Moreno L., Dominguez P., Farias C., Canton L., Virkel G., Mate L., Ceballos L., Lanusse C. E., Alvarez L. Ivermectin pharmacokinetics, metabolism, and tissues/egg residue profiles in laying hens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2015; 63 (47): 10327–10332.
19. Moreno L., Lanusse C. Chapter 23 - veterinary drug residues in meat-related edible tissues. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. 2017. 581-603. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100593-4.00024-2>
20. Schechtman L. M. Internationally harmonized processes for test method evaluation, validation and regulatory acceptance: The role of OECD guidance document 34. Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments. 2008; 14: 475-782.
21. Shrivastava A., Gupta V. B. Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods. *Chronicles of young scientists.* 2011; 2 (1): 21-25.

Статья поступила в редакцию 01.08.2022; принята к публикации 10.08.2022

Об авторах:

**Индюхова Евгения Николаевна**, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0003-3294-6119, [indyuhova@vniigis.ru](mailto:indyuhova@vniigis.ru)

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

Вклад соавторов:

**Индюхова Евгения Николаевна** – создание дизайна исследования, проведение научно-исследовательской работы, сбор и анализ данных.

**Арисов Михаил Владимирович** – разработка дизайна исследования, анализ полученных результатов исследования.

*Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

## References

1. Akbayev R. M. Avian ectoparasites on industrial poultry farms in the Non-Black Earth Region. *Veterinariya = Veterinary Medicine.* 2009; 10: 32-38. (In Russ.)
2. Gaponov S. P. New data on the fauna of the biting lice (Mallophaga) in the Voronezh Region. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya = Bulletin of the Tver State University. Series: Biology and Ecology.* 2021; 1 (61): 53-60. (In Russ.) <https://doi.org/10.26456/vtbio185>
3. Uniform Sanitary Epidemiological and Hygienic Requirements for Products (Goods) Subject to Sanitary and Epidemiological Supervision (Control). Customs Union Commission, 2015.
4. Indyuhova E. N., Arisova G. B., Belykh I. P., Poselov D. S., Stepanov A. A. Study of the acute toxicity of the medicinal product for veterinary use Iverbutan. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology.* 2021; 15 (3): 76–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-3-76-82>
5. Indyuhova E. N., Subchronic toxicity of an oral ivermectin- and butaphosphan-based drug in rats. *Veterinarnaya patologiya = Veterinary Pathology.* 2022; 80 (2): 36–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.25690/VETPAT.2022.24.70.010>

6. Movsesyan S. O., Petrosyan R. A., Nikogosyan M. A., Vardanyan M. V., Terenina N. B., Voronin M. V. Monitoring of parasitic fauna formed in stabled animals and animals in limited pasture areas. «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»: sbornik nauchnykh statey po materialam Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii = "Theory and practice of parasitic disease control": collection of Scientific Articles adapted from the International Scientific Conference. M., 2022; 23: 321-326. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/978-5-6046256-9-9.2022.23.321-326>
7. MG 4.1.1874-04. Determination of the mass concentration of ivermectin in organs and tissues, plasma and milk of animals treated with ivermectin using fluorescence high-performance liquid chromatography. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009.
8. Senyuva H. Z., Gilbert D. A simple user guide to method development and validation. M.: Torius 77 Publishing House, 2011; 43. (In Russ.)
9. Suslov V. V., Engasheva E. S., Kedik S. A., Shnyak E. A., Maximova P. O. Prolonged forms of anthelmintic drugs. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2016; 38 (4): 539-546. (In Russ.)
10. Epstein N. A. Applicability appraisal (validation) of HPLC methods in pharmaceutical analysis (review). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2004; 38 (4): 40-56. (In Russ.)
11. Boulanger B., Chiap P., Dewe W., Crommen J., Hubert P. An analysis of the SFSTP guide on validation of chromatographic bioanalytical methods: progresses and limitations. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2003; 32: 753-765.
12. Carroll R. J., Ruppert D. Transformation and weighting in regression, Chapman and Hall, New York. 1998; 249.
13. Ermer J., Miller J. H. M. B. (ed.). Method validation in pharmaceutical analysis: A guide to best practice. John Wiley & Sons, 2006; 418.
14. Flajs V. C., Grabnar I. Ivermectin pharmacokinetics. *Slov. Vet. Res.* 2002; 39 (3/4): 167-78.
15. Hartmann C., Smeyers-Verbeke J., Massart D. L., McDowall R. D. Validation of bioanalytical chromatographic methods. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 1998; 17 (2): 193-218.
16. Indyuhova E. N., Arisov M. V., Maximov V. I., Azarnova T. O. Characteristics of metabolic disorders in laying hens with dermanyssois. *Veterinarski Arhiv*. 2022; 92 (2): 161-169. <https://doi.org/10.24099/vet.arhiv.1376>
17. Indyuhova E., Arisov M., Maximov V., Azarnova T. Subchronic toxicity of ivermectin and butaphosphan in layer chickens. *J. World Poult. Res.* 2022; 12 (1): 38-45. <https://dx.doi.org/10.36380/jwpr.2022.5>
18. Moreno L., Dominguez P., Farias C., Canton L., Virkel G., Mate L., Ceballos L., Lanusse C. E., Alvarez L. Ivermectin pharmacokinetics, metabolism, and tissues/egg residue profiles in laying hens. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015; 63 (47): 10327-10332.
19. Moreno L., Lanusse C. Chapter 23 – veterinary drug residues in meat-related edible tissues. Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition. 2017. 581-603. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100593-4.00024-2>
20. Schechtman L. M. Internationally harmonized processes for test method evaluation, validation and regulatory acceptance: The role of OECD guidance document 34. Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments. 2008; 14: 475-782.
21. Shrivastava A., Gupta V. B. Methods for the determination of limit of detection and limit of quantitation of the analytical methods. *Chronicles of young scientists*. 2011; 2 (1): 21-25.

The article was submitted 01.08.2022; accepted for publication 10.08.2022

*About the authors:*

**Indyuhova Evgenia N.**, VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Cand. Sc. Biol., ORCID ID: 0000-0003-3294-6119, [indyuhova@vniigis.ru](mailto:indyuhova@vniigis.ru)

**Arisov Mikhail V.**, VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Dr. Sc. Vet., RAS Professor, ORCID ID: 0000-0002-2103-8468, [director@vniigis.ru](mailto:director@vniigis.ru)

*Contribution of co-authors:*

**Indyuhova Evgenia N.** – study design creation, research work, data collection and analysis.

**Arisov Mikhail V.** – study design development, study result analysis.

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