

**Арисова Гульнара Бакитовна**

**РАЗРАБОТКА ПРЕПАРАТОВ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ НА  
ОСНОВЕ МОКСИДЕКТИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАРАЗИТОЗОВ ЖИВОТНЫХ  
(ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИКА)**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора ветеринарных наук

**1.5.17. Паразитология**

**4.2.1. Патология животных, морфология, физиология,  
фармакология и токсикология**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук (ФГБНУ «ФНЦ ВИЭВ РАН»)

**Научный консультант:**

доктор ветеринарных наук, профессор

**Иван Алексеевич Архипов**

**Официальные оппоненты:**

**Столбова Ольга Александровна**, доктор ветеринарных наук, доцент, научный сотрудник лаборатории акарологии Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной энтомологии и арахнологии - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Тюменского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук

**Дельцов Александр Александрович**, доктор ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой физиологии, фармакологии и токсикологии им. А.Н. Голикова и И.Е. Мозгова Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

**Кузнецов Юрий Евгеньевич**, доктор ветеринарных наук, доцент кафедры паразитологии имени Якимова В.Л. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины»

**Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Государственный аграрный университет Северного Зауралья»**

Защита диссертации состоится 20 апреля 2022 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 24.1.249.02, созданного на базе 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 ЦФО).

**Адрес: 117218, Москва, ул. Большая Черемушкинская, д. 28.**

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН и на сайте <http://viev.ru/>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета  
кандидат биологических наук

Емельянова  
Надежда Борисовна

## 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Человек и животные неразрывно живут рядом и в процессе эволюции люди приспособились разводить животных для удовлетворения своих нужд (питание, одежда, охрана и развлечения). С развитием человечества численность домашних животных растет и в настоящее время существуют мега комплексы по выращиванию животных с концентрацией многотысячного поголовья на ограниченной территории. Также необходимо отметить, что происходит рост численности мелких домашних животных – собак, кошек, грызунов и т.д., которые живут непосредственно рядом с людьми. В городах с увеличением численности домашних животных, увеличивается рост и бездомных животных, особенно в мегаполисах, при этом точные данные по численности бездомных животных отсутствуют. В связи с этим, любое нарушение санитарных правил служит одной из причин широкого распространения заразных заболеваний, в том числе и паразитарных.

В настоящее время паразитарные заболевания плотоядных животных распространены повсеместно. Кроме того, часто встречаются смешанные инвазии, когда регистрируется не только инвазированность гельминтозами, но и заражение арахноэнтомозами. Широкое распространение паразитозов плотоядных обусловлено повышением поголовья собак и кошек, увеличением популяции бродячих зараженных животных, как правило, источников инвазии, и чрезмерно большой миграцией животных из разных регионов, недостаточно высокой культурой содержания собак и кошек и низким уровнем ветеринарного обслуживания.

Дегельминтизация и обработки животных от эктопаразитов в настоящее время остаются основными мероприятиями, обеспечивающими разрыв эпизоотической цепи. Таким образом, актуальной задачей является разработка новых универсальных препаратов, которые отвечают следующим требованиям: широкий спектр и пролонгированное противопаразитарное действие на все стадии развития и виды паразитов; лечебная эффективность при вторичных осложнениях; безвредность для животных, человека и окружающей среды; возможность применения в разных лекарственных формах.

**Степень разработанности темы.** Моксидектин является действующим веществом класса мильбемицинов группы макроциклических лактонов. В качестве противопаразитарного препарата моксидектин впервые применили в 1980 году. Моксидектин по механизму действия практически аналогичен ивермектину. Получают моксидектин из химически модифицированного немадектина, который является продуктом ферментации *Streptomyces cyanogriseus noncyanogenus* в то время, как ивермектины получают из продуктов ферментации *Streptomyces avermitilis*. Данное отличие в происхождении препаратов обеспечивает важную роль в снижении степени токсичности, в частности, моксидектин менее токсичен для собак чувствительных пород (колли, шелти, бобтейл), чем ивермектин. Моксидектин и ивермектин давно широко используются во всем мире как противопаразитарные препараты для животных, в частности, для профилактики сердечных гельминтозов у собак, как нематодоциды для крупного рогатого скота и лошадей, а также для лечения и профилактики нематодозов и эктопаразитозов плотоядных животных. Механизм действия моксидектина заключается в блокировке передачи нервных импульсов у паразитов, активно против чесоточных клещей (*Psoroptes*, *Sarcoptes*, *Chorioptes*), иксодовых клещей, личинок подкожного и носоглоточного оводов, вшей, действует на все виды нематод (кишечные, легочные, нематоды сердца и подкожной клетчатки). В связи с этим, применение моксидектина в комбинации с другими фармацевтическими субстанциями позволяет разработать различные лекарственные формы (таблетки, растворы, суспензии) препаратов для ветеринарного применения, которые обеспечат высокую эффективность, низкую

токсичность, широкий спектр и пролонгированное действие при смешанных паразитозах плотоядных животных.

**Цель работы.** Цель работы заключалась в разработке препаратов пролонгированного действия при паразитозах плотоядных животных на основе моксидектина в комбинации с другими фармацевтическими субстанциями, включающей в себя проведение доклинических и клинических экспериментальных исследований. Доклинические исследования заключались в изучении токсических свойств препаратов на лабораторных животных, фармакокинетики действующих веществ препаратов, переносимости препаратов на целевых видах животных, клинические исследования – в изучении терапевтической и профилактической эффективности препаратов при паразитозах животных различной этиологии, а также смешанных инвазиях.

Для осуществления поставленной цели решались следующие конкретные задачи:

1. изучить токсические свойства, фармакокинетику действующих веществ, переносимость и эффективность комбинированного препарата на основе люфенурона, моксидектина, празиквантела в форме таблеток для приема внутрь, обеспечивающего широкий спектр противопаразитарного действия в отношении всех стадий развития блох, чесоточных клещей, демодекозных и иксодовых клещей, круглых и ленточных гельминтов, паразитирующих в желудочно-кишечном тракте у собак и кошек, а также личиночных стадий развития диروفиларий;

2. изучить токсические свойства, фармакокинетику действующего вещества, переносимость и эффективность препарата пролонгированного действия (3 месяца) на основе моксидектина для лечения эндо- и эктопаразитозов плотоядных животных в форме таблеток для приема внутрь;

3. изучить токсические свойства, фармакокинетику действующего вещества, переносимость и эффективность препарата пролонгированного действия (3 месяца) на основе моксидектина для лечения эндо- и эктопаразитозов плотоядных животных в форме раствора для приема внутрь;

4. изучить токсические свойства, фармакокинетику действующих веществ, переносимость и эффективность комбинированного препарата на основе толтразурила и моксидектина в форме суспензии для приема внутрь, обеспечивающего широкий спектр противопаразитарного действия в отношении всех видов кокцидий, личиночных и половозрелых стадий кишечных нематод;

5. изучить токсические свойства, переносимость и эффективность капель ушных на основе левофлоксацина, клотримазола, дексаметазона и моксидектина для лечения отитов животных различной этиологии в форме раствора для аурикулярного применения.

**Научная новизна.** Разработаны новые безопасные и эффективные комбинации действующих веществ, общим и основным из которых является моксидектин: таблетки для приема внутрь на основе люфенурона, празиквантела, моксидектина; суспензия для приема внутрь на основе толтразурила и моксидектина; капли ушные на основе левофлоксацина, моксидектина, дексаметазона и моксидектина; препараты в двух лекарственных формах (таблетки и раствор для применения внутрь) на основе моксидектина с пролонгированным действием в течение 3-х месяцев после однократного перорального применения.

Новизна и приоритет исследований подтверждены патентами на изобретение: №2657508 «Комбинированное противопаразитарное средство для лечения и профилактики гельминтозов и арахноэнтомозов плотоядных животных»; № 2642617 «Комплексный препарат для лечения острых и хронических отитов паразитарного, бактериального и грибкового происхождения у собак, кошек, пушных зверей и кроликов».

**Теоретическая и практическая значимость.** На основании результатов проведенных доклинических и клинических исследований, подтверждена безопасность и

эффективность лекарственных препаратов для ветеринарного применения на основе моксидектина и дана их полная фармакотоксикологическая оценка.

Результаты исследований терапевтической эффективности изучаемых противопаразитарных средств использованы при разработке нормативных документов по применению в ветеринарной практике:

- инструкция по применению препарата Инспектор Квадро Табс для борьбы с эндо- и эктопаразитами кошек и собак в форме таблеток для приема внутрь (утв. Россельхознадзором 276-3-7.20-4647№ПВИ-3-7.20/05591 от 15.04.2020);

- инструкция по применению препарата Гельминтал Мини сироп (моксидектин, толтразурил) для лечения нематодозов и кокцидиозов кошек и собак в форме суспензии для приема внутрь (утв. Россельхознадзором 276-3-18.20-4705№ПВИ-3-18.20/05702 от 23.10.2020).

- инструкция по применению препарата Цитодерм капли ушные комплексные (левофлоксацин, клотримазол, дексаметазон, моксидектин) для лечения отитов животных различной этиологии в форме раствора для аурикулярного применения (утв. Россельхознадзором 276-3-10.19-4512№ПВР-3-10.19/03487 от 01.07.2019);

- инструкция по применению препарата Неотерика Протекто таблетки (моксидектин) для лечения паразитозов животных в форме таблеток для приема внутрь (утв. Россельхознадзором 32-3-18.21-4787№ПВИ-3-18.21/05870 от 01.09.2021);

- инструкция по применению препарата Неотерика Протекто сироп (моксидектин) для лечения паразитозов животных в форме раствора для применения внутрь (утв. Россельхознадзором 276-3-19.21-4796№ПВИ-3-19.21/05873 от 15.09.2021).

**Методология и методы исследования.** При проведении исследований использовали общепринятые методы доклинических и клинических исследований лекарственных препаратов.

Исследования в рамках разработки препарата, изучение токсических свойств и фармакокинетики, проведение клинических исследований противопаразитарных свойств препаратов проводили согласно требованиям Государственной Фармакопеи РФ, Федеральному закону РФ №4979-1 «О ветеринарии», Федеральному закону РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказа МЗ РФ №708н от 23 августа 2010 г «Правила лабораторной практики в Российской Федерации», Приказа МЗ СССР №1045-73 от 6.04.73 г. «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально биологических клиник (вивариев)», Приказа МЗ СССР №755 от 12.08.77 г. «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приказа МЗ СССР №163 от 10 марта 1966 г., 1 января 1979 г. введены в действие «Временные суточные нормы гранулированных комбикормов для лабораторных животных», утвержденные МЗ СССР 4 декабря 1978 г., Приказа от 06.03.2018 №101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения», ГОСТа 7.32-2017 СИБИБ «Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления», ГОСТа 12.1.007-76 «ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности», ГОСТ 31929-2013 «Средства лекарственные для ветеринарного применения», рекомендациям по фармацевтической разработке и доклиническим исследованиям «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств» под общ. ред. проф. Р.У. Хабриева, рекомендациям справочника «Элементы количественной оценки фармакологического эффекта» под ред. М.Л. Беленький, «Методическим указаниям к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» (Москва, 1980), «Методическим указаниям по лабораторной диагностике дерматофитозов животных», утвержденным

Главным управлением ветеринарии Министерства сельского хозяйства РФ 18 марта 2008 г., «Методическим указаниям по стандартизации экологической среды лабораторных животных по фактору питания» (1980), МУ 3.5.2.1759-03 «Методам определения эффективности инсектицидов, акарицидов, регуляторов развития и репеллентов, используемых в медицинской дезинсекции», МУК 4.1.1821-03 «Определение остаточных количеств ивермектина в печени, почках, мясе, жире сельскохозяйственных животных и молоке методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», «Методам ветеринарной клинической лабораторной диагностики» (Справочник, И.П. Кондрахин).

**Основные положения, выносимые на защиту.**

- характеристика токсических свойств препарата на основе люфенурана, моксидектина, празиквантела в форме таблеток для приема внутрь;
- результаты изучения фармакокинетики действующих веществ препарата на основе люфенурана, моксидектина, празиквантела в форме таблеток для приема внутрь после однократного применения целевым животным в терапевтической дозе;
- результаты исследований эффективности препарата на основе люфенурана, моксидектина, празиквантела в форме таблеток для приема внутрь в отношении всех стадий развития блох, чесоточных клещей, демодекозных и иксодовых клещей, круглых и ленточных гельминтов желудочно-кишечного тракта у собак и кошек, а также личинок диروفиларий;
- характеристика токсических свойств препаратов пролонгированного действия (3 месяца) на основе моксидектина в форме таблеток и раствора для приема внутрь;
- результаты изучения фармакокинетики действующего вещества препаратов на основе моксидектина в форме таблеток и раствора для приема внутрь после однократного применения целевым животным в терапевтической дозе;
- результаты исследований эффективности препаратов пролонгированного действия (3 месяца) на основе моксидектина в форме таблеток и раствора для приема внутрь в отношении эндо- и эктопаразитозов плотоядных животных;
- характеристика токсических свойств препарата на основе толтразурила и моксидектина в форме суспензии для приема внутрь;
- результаты изучения фармакокинетики действующих веществ препарата на основе толтразурила и моксидектина в форме суспензии для приема внутрь после однократного применения целевым видам животным в терапевтической дозе;
- результаты исследований эффективности препарата на основе толтразурила и моксидектина в форме суспензии для приема внутрь, в отношении всех видов кокцидий, личиночных и половозрелых стадий кишечных нематод;
- характеристика токсических свойств капель ушных на основе левофлоксацина, клотримазола, дексаметазона и моксидектина;
- результаты исследований эффективности капель ушных на основе левофлоксацина, клотримазола, дексаметазона и моксидектина при лечении отитов животных различной этиологии в форме раствора для аурикулярного применения.

**Степень достоверности и апробации результатов.** Достоверность полученных данных подтверждается результатами большого количества экспериментов, включающих доклинические и клинические исследования на лабораторных и целевых животных. Полученные результаты статистически обрабатывались с использованием программы Microsoft Excel 2013. Обработка полученных индивидуальных данных включала в себя нахождение средних величин, относительных стандартных отклонений от средних и стандартных ошибок в программе Microsoft Excel, а также расчет средних значений и достоверности различия показателей с использованием критерия Стьюдента. Расчеты фармакокинетических параметров были выполнены в программе PKSolver (надстройка для Microsoft Excel). Материалы диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на заседаниях Ученого Совета ФГБНУ «ВНИИП им. К.И. Скрябина» 2015 – 2018 гг.; на заседаниях научно-методической комиссии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ

ВИЭВ РАН 2018 – 2021 гг.; на Международной научно-практической конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» (Москва, 2011-2021 гг.); на IV международной конференции «Инновационные разработки молодых ученых – развитию агропромышленного комплекса» (Ставрополь, 2015 г.); на II Международном паразитологическом симпозиуме «Современные проблемы общей и частной паразитологии» (С-Петербург, 2017 г.), на национальной научно-практической конференции «Актуальные вопросы биологии, биотехнологии, ветеринарии, зоотехнии, товароведения и переработки сырья животного и растительного происхождения» (2019).

**Публикации.** Основные положения диссертации опубликованы в 46 научных трудах (статьи, тезисы, патенты), в том числе в 32 научных журналах, из них 23 – в рецензируемых изданиях Перечня ВАК, в частности, 4 – в журналах, включенных в международные наукометрические базы данных Web of Science или Scopus. По материалам исследований получено 2 патента РФ на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 337 страницах компьютерного текста и состоит из разделов: введение (12 стр.), обзор литературы (61 стр.), основная часть собственные исследования с подразделами материалы, объекты и методы исследований (11 стр.), результаты исследований (125 стр.), обсуждение результатов (11 стр.), заключение (9 стр.), практические предложения (1 стр.), список сокращений (2 стр.), список литературы (56 стр.), приложения (43 стр.). Список литературы включает 413 источников, в том числе 222 зарубежных. Иллюстрационный материал представлен 65 таблицами, 13 рисунками и 14 приложениями.

**Личный вклад автора.** Представленная диссертационная работа является результатом 16-летних научных исследований автора. Доклинические и клинические исследования, статистический анализ и интерпретация результатов автором выполнена самостоятельно. Автором созданы планы и схемы исследований, сформулированы направления диссертационной работы. Автор принимал участие во всех этапах работы, провел мониторинг и анализ источников информации, определил цели и задачи исследований, подобрал оптимальные методы исследований.

## 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы и методы

Диссертационная работа была выполнена на базе ВНИИП – филиала ФГБНУ ВИЭВ ФНЦ РАН. Доклинические и клинические исследования проводили в 2014-2020 гг. Объектами исследований явились лекарственные препараты пролонгированного действия для ветеринарного применения, содержащие моксидектин в качестве основного или одного из нескольких других действующих веществ. Моксидектин - полусинтетическое соединение из группы мильбемицинов, оказывает стимулирующее действие на выделение гамма-аминомасляной кислоты, связываясь с постсинаптическими рецепторами, вызывает нарушение мышечной иннервации, паралич и гибель эктопаразитов и нематод.

1. Препарат на основе люфенурона, моксидектина, празиквантела – комплексный противопаразитарный препарат в форме таблеток для приема внутрь. Содержание действующих веществ препарата, выпускаемого в таблетках по 120 и 240 мг: люфенурон – 16,66 %, моксидектин – 0,50 % и празиквантел – 8,33 %; в таблетках по 750 и 1500 мг содержит: люфенурон – 21,33 %, моксидектин – 0,64 % и празиквантел – 10,66 %.

2. Препарат в форме таблеток для приема внутрь на основе моксидектина – противопаразитарный препарат пролонгированного действия для собак и кошек. Выпускают в пяти дозировках: «для кошек и собак 2 - 5 кг» с содержанием моксидектина – 7,5 мг; «для кошек и собак 5 - 10 кг» с содержанием моксидектина – 15,0 мг; «для собак 10 - 20 кг» с содержанием моксидектина – 30,0 мг; «для собак 20 - 40 кг» с содержанием моксидектина – 60,0 мг; «для собак 40 - 60 кг» с содержанием моксидектина – 90,0 мг.

3. Препарат в форме раствора для приема внутрь на основе моксидектина также представляет собой противопаразитарный препарат пролонгированного действия для собак и кошек. Выпускают препарат в 3-х дозировках (вариациях): «для котят и кошек менее 4 кг» с содержанием 1,5 мг моксидектина в 1 мл препарата; «для кошек более 4 кг»; «для щенков и собак менее 10 кг» с содержанием 3,0 мг моксидектина в 1 мл препарата; «для собак более 10 кг» с содержанием 7,5 мг моксидектина в 1 мл препарата.

4. Препарат в форме суспензии для приема внутрь, содержащий в качестве действующих веществ моксидектин – 0,6 мг/мл и толтразурил – 18 мг/мл, представляет собой комплексный противопаразитарный препарат для лечения кишечных нематодозов и кокцидиозов собак и кошек.

5. Препарат в форме раствора для аурикулярного применения (ушных капель), содержащий в качестве действующих веществ левофлоксацина гемигидрат - 0,3%, клотримазол – 0,1%, дексаметазона натрия фосфат – 0,1%, моксидектин - 0,01%, представляет собой комплексный противопаразитарный препарат для собак, кошек, пушных зверей и декоративных кроликов при отодектозе и ушной форме псороптоза, осложненных отитом бактериальной и/или грибковой этиологии, а также при отитах неустановленной этиологии (до уточнения диагноза заболевания).

В исследованиях токсических свойств и переносимости препаратов в качестве экспериментальных животных использовали лабораторных животных и целевые виды животных. В опытах по изучению токсичности использовались 432 аутбредных беспородных белых крыс массой 165-227 г, 250 аутбредных белых беспородных мышей массой 18-24 г, 70 морских свинок-альбиносов массой 250–300 г, в опытах по изучению переносимости препаратов участвовали 165 кошек и котят с 3-недельного возраста до 3-х лет, массой тела 0,42-6,0 кг, 165 собак и щенков с 2-недельного возраста до 4-х лет, массой тела 0,6-20,0 кг, 15 хорьков 2-3-летнего возраста, массой тела 1,8-2,6 кг, 15 кроликов 2-4-летнего возраста, массой тела 2,4-3,6 кг, 30 лисиц в возрасте с 4 месяцев до 4 лет, массой тела 4,9-9,5 кг. В токсикологических исследованиях проводили изучение острой пероральной токсичности, изучали острую накожную токсичность и субхроническую пероральную токсичность, аллергизирующие и раздражающие свойства, а также эмбриотоксические и тератогенные свойства новой комбинации действующих веществ. Для изучения переносимости препарат применяли в терапевтических и повышенных дозах целевым видам животных, проводили наблюдение в течение 15-30 суток. В исследованиях по изучению фармакокинетики препаратов, предназначенных для применения внутрь, участвовали целевые виды животных – 24 кошки и 24 собаки обоих полов (метисы), в возрасте от 4 месяцев до 5 лет, массой тела 1,5-14,7 кг. Определение действующих веществ в сыворотке крови животных выполнялось при помощи метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Терапевтическую и профилактическую эффективность препаратов против экто- и эндопаразитозов изучали на целевых видах животных. В опытах были использованы клинически здоровые и спонтанно зараженные животные: 361 кошка, 498 собак, 27 кроликов, 18 хорьков, 100 лисиц. Животные были разделены на группы по принципу случайностей (метод групп-аналогов с учетом возраста, массы и физиологического статуса животного). Все животные содержались в условиях, которые соответствовали зоогигиеническим нормам. Животные содержались в условиях ветеринарных клиник г. Москвы и Московской, Нижегородской, Рязанской областей, приюте «Зоорассвет», ОАО племенном зверосовхозе «Салтыковский».

Полученные результаты статистически обрабатывались с использованием программы Microsoft Excel 2013, обработка полученных индивидуальных данных включала в себя нахождение средних величин, относительных стандартных отклонений от средних и стандартных ошибок. Расчёты фармакокинетических параметров были выполнены в программе PKSolver (настройка для Microsoft Excel). Рисунки были выполнены с использованием программ MS Excel и Shimadzu LabSolutions.

## 2.2. Результаты исследований

### 2.2.1. Фармакотоксикологическая оценка комплексного противопаразитарного препарата на основе люфенурана, моксидектина, празиквантела в форме таблеток для приема внутрь

При изучении острой пероральной токсичности LD<sub>50</sub> препарата при введении мышам составила 14800 мг/кг массы животного, испытанная на крысах доза 16912 мг/кг не привела к гибели животных, соответственно, согласно ГОСТ 12.1.007-76 препарат относится к 4 классу опасности.

При изучении субхронической токсичности препарата на 40 крысах в течение 14 суток были испытаны дозы 1691, 846 и 338 мг/кг, что составляло 1/10 и 1/20 и 1/50 от максимально возможной для введения в желудок крысам по результатам острого опыта. В результате клинических осмотров животных в течение проведения опыта было отмечено, что показатели живой массы, относительной массы и макроскопии органов, гематологических исследований животных опытных групп не отличались статистически по сравнению с контрольной группой. При изучении биохимических показателей на 15 сутки опыта (через 1 сутки после последнего применения препарата) у крыс 1 опытной группы было отмечена тенденция к увеличению содержания прямого билирубина:  $0,72 \pm 0,30$  мкмоль/л против  $0,34 \pm 0,14$  мкмоль/л в контрольной группе, что может свидетельствовать о гепатотоксическом эффекте испытанной дозы. У крыс остальных групп не отмечено каких-либо статистически достоверных отличий в биохимических показателях в сравнении с контролем. Через 10 суток после последнего введения исследуемого препарата (24 сутки эксперимента) было отмечена тенденция к увеличению общего белка у животных опытных групп в сравнении с контрольной группой, что, вероятно, является следствием воспалительных процессов в организме животных. Токсической и пороговой дозы установить не удалось, доза 1691 мг/кг является максимально недействующей дозой; дозы 846 и 338 мг/кг также не оказывают отрицательного влияния в формате настоящего опыта.

Таблица 1. - Биохимические показатели сыворотки крови крыс после многократного введения препарата

На 1 сутки после последнего введения препарата (n=5)					
Показатель	Ед. измер.	Контроль	Дозы, мг/кг		
			1691 мг/кг	846 мг/кг	338 мг/кг
Билирубин общий	мкмоль/л	$2,74 \pm 1,10$	$2,10 \pm 0,69$	$2,54 \pm 1,32$	$3,44 \pm 0,48$
Билирубин прямой	мкмоль/л	$0,34 \pm 0,14$	$0,72 \pm 0,30^*$	$0,62 \pm 0,57$	$0,68 \pm 0,56$
АСТ	Ед/л	$155,2 \pm 32,34$	$127,0 \pm 39,53$	$135,0 \pm 37,87$	$150,0 \pm 21,5$
АЛТ	Ед/л	$52,60 \pm 3,12$	$47,80 \pm 11,29$	$46,20 \pm 14$	$48,0 \pm 7,18$
Мочевина	ммоль/л	$5,04 \pm 1,18$	$4,54 \pm 0,84$	$4,64 \pm 0,69$	$4,26 \pm 0,69$
Креатинин	мкмоль/л	$39,80 \pm 2,83$	$39,60 \pm 4,78$	$42,60 \pm 5,59$	$41,60 \pm 7,32$
Общий белок	г/л	$63,40 \pm 2,08$	$65,40 \pm 5,38$	$64,40 \pm 2,86$	$62,40 \pm 1,88$
Щелочная фосфатаза	Ед/л	$242,6 \pm 75,78$	$258,0 \pm 84,55$	$298,6 \pm 47,24$	$266,8 \pm 76,28$
Альфа-Амилаза, общая	Ед/л	$644,0 \pm 58,96$	$691,6 \pm 41,04$	$675,80 \pm 49,39$	$621,2 \pm 152,7$
Глюкоза	ммоль/л	$6,46 \pm 0,91$	$5,80 \pm 0,69$	$6,92 \pm 0,83$	$6,18 \pm 0,51$
ЛДГ	Ед/л	$1394,6 \pm 516,15$	$1176,8 \pm 302,46$	$1252,2 \pm 555,39$	$961 \pm 264,49$
На 10 сутки после последнего введения препарата (n=5)					
Билирубин общий	мкмоль/л	$3,16 \pm 1,37$	$4,18 \pm 1,54$	$3,66 \pm 2,54$	$4,40 \pm 2,36$

Билирубин прямой	мкмоль/л	0,86 ± 0,30	1,04 ± 0,47	1,30 ± 0,82	1,82 ± 1,42
АСТ	Ед/л	109,20±19,06	109,00 ± 28,62	115,20 ± 49,48	134,60 ± 29,35
АЛТ	Ед/л	47,40 ± 11,89	51,40 ± 9,19	36,20 ± 14,83	39,80 ± 9,83
Мочевина	ммоль/л	6,20 ± 0,53	6,26 ± 0,85	6,58 ± 1,40	6,62 ± 1,05
Креатинин	мкмоль/л	44,60 ± 3,79	42,20 ± 4,76	40,00 ± 9,93	43,80 ± 3,96
Общий белок	г/л	68,20 ± 1,62	74,80 ± 2,96*	74,20 ± 4,76*	74,20 ± 4,42*
Щелочная фосфатаза	Ед/л	322,40±100,82	342,80 ± 83,89	329,80 ± 83,21	389,40 ± 85,81
Альфа-Амилаза, общая	Ед/л	700,00±133,04	755,40±162,88	810,40±217,69	665,60 ± 72,12
Глюкоза	ммоль/л	7,46 ± 0,91	6,36 ± 1,13	6,54 ± 1,05	6,94 ± 1,16
ЛДГ	Ед/л	602,00±510,66	591,20±205,27	399,20±283,25	621,80±371,65

**Примечание:  $p > 0,05$ .**

При изучении алергизирующих свойств на морских свинках после 10 суток сенсибилизации препаратом проводили эпикутанную, конъюнктивальную и назальную пробы, в результате во всех проведенных пробах какие-либо характерные признаки раздражения, отечность и изъязвления отсутствовали.

Эмбриотоксическое действие препарата изучали на 42 особях белых крыс-самок массой тела 200-220 г, для оплодотворения самок использовали 20 самцов массой 200-300 г. Препарат вводили беременным самкам 1, 2 и 3 опытных групп в форме суспензии в 1% крахмальном геле в терапевтической, а крысам 4, 5 и 6 групп – в двукратной терапевтической дозе перорально с 1–6; 7–15 и 16–19 сутки беременности, включая критические периоды эмбриогенеза. В результате проведенных исследований было установлено, что препарат в исследуемых дозах при пероральном введении беременным крысам не влияет на морфометрические показатели плодов крыс при введении в период беременности, не вызывает аномалии развития, не влиял на число желтых тел в яичниках, показатели предимплантационной, постимплантационной гибели, общей эмбриональной смертности у опытных крыс не отличались от данных показателей у животных контрольной группы. При изучении процесса оссификации разных отделов скелета плодов крыс показали, что препарат не оказывает влияния на длину и число точек окостенения крупных костей. (Рис.1, 2)



Рис. 1. - Плоды, окрашенные по методу Даусона



Рис. 2. - Сагиттальные срезы плодов (метод Вильсона, модифицированный А.П. Дыбаном).

В результате изучения фармакокинетики действующих веществ препарата было установлено, что люфенурон начал всасываться в кровоток лишь спустя 40 мин после приема препарата, затем его концентрации в крови достигали максимумов через 8-24 часа – у собак и через 8-12 часов – у кошек. Максимальные концентрации люфенурана в крови находились в диапазоне 355-589 нг/мл – у собак и 472-584 нг/мл – у кошек, а к 360 часам находилось в диапазоне 16-17 нг/мл у собак и 14-17 нг/мл – у кошек. После введения препарата моксидектин определяется в сыворотке крови как собак, так и кошек, уже через 20-40 мин в концентрации порядка 1-1,5 нг/мл, максимальная концентрация моксидектина у собак в крови достигается через 8-24 часов (39,8-47,8 нг/мл), у кошек через 12-24 часов (29,8-46,8 нг/мл), и постепенно падает до уровня 1,1-1,5 нг/мл сыворотки к 30 суткам (Рис. 3). Результаты исследования фармакокинетики празиквантела в сыворотке крови собак и кошек показали, что празиквантел быстро всасывается в кровоток и через 20 минут после применения достигает максимума к 1-2 часам. Максимальные концентрации празиквантела в крови находились в диапазоне 724-882 нг/мл – у собак и 547-883 нг/мл – у кошек, но спустя 720 часов празиквантел не обнаруживался в крови ни у одного животного.

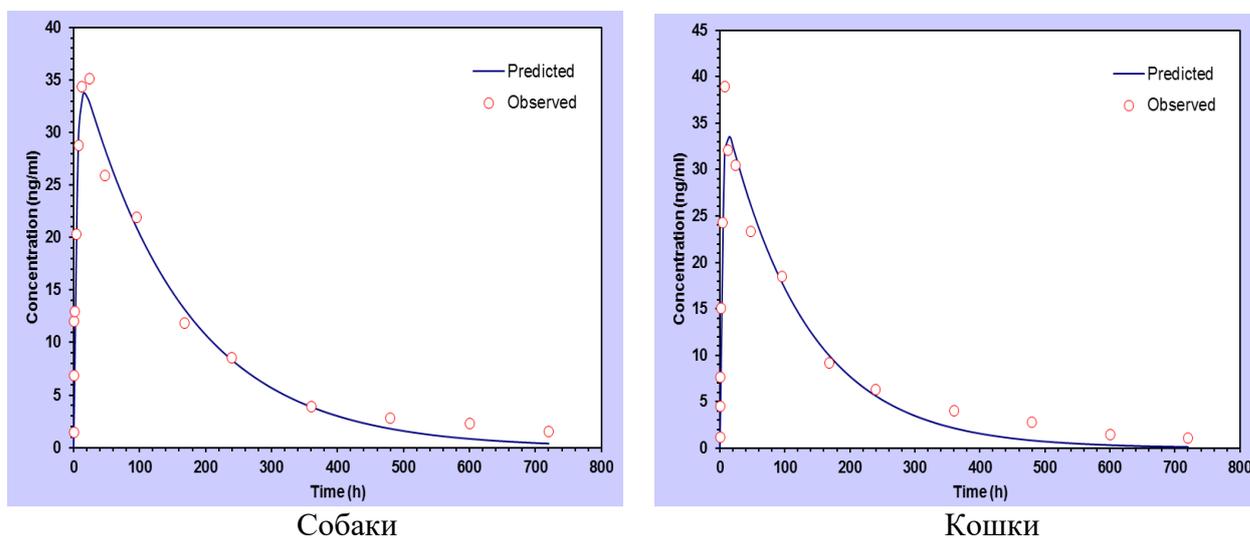


Рис. 3. - Динамика изменения концентрации моксидектина в сыворотке крови собак и кошек

При изучении переносимости препарата препарат применяли пятикратно с интервалом 7 суток, в двукратной и пятикратной терапевтических дозах. В результате исследований было установлено, что препарат не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение, не отмечено статистически достоверных изменений морфологического состава и биохимических

показателей крови, физико-химических показателей мочи животных опытных и контрольных групп.

Для определения эффективности препарата при эктопаразитозах было выделено 34 кошки и котят, пораженных блохами *Ctenocephalides felis*, 35 собак и щенков, пораженных *C. canis*, 32 собаки и 4 кошки с наличием присосавшихся иксодовых клещей *Dermacentor reticulatus* и *Ixodes ricinus*, 72 зараженных акарозами животных, из них: 14 кошек, пораженных клещами *Notoedres cati*, 30 собак, пораженных *Demodex canis*, 28 собак, пораженных *Sarcoptes canis*; 6 собак и 10 кошек, зараженных клещами *Otodectes cynotis*.

Таблица 2. – Интенсивность инвазии зараженных эктопаразитами животных

Возбудитель инвазии	ИИ, экз./жив. /40 см <sup>2</sup> /соскоб до исследования			
	Контроль (кошки)	Опыт (кошки)	Контроль (собаки)	Опыт (собаки)
блохи <i>C. canis</i> , <i>C. felis</i>	14,29±1,08	14,41±1,10	15,70±1,27	14,16±1,10
клещи <i>Dermacentor</i> и <i>Ixodes</i>	2,0	1,5±0,5	3,06±0,38	2,43±0,38
<i>Otodectes cynotis</i>	2,20±0,37	2,4±0,50	3,0±0,57	2,67±0,33
<i>Sarcoptes canis</i>	-	-	3,92±0,33	4,50±0,38
<i>Notoedres cati</i>	3,57±0,36	3,42±0,36	-	-
<i>Demodex canis</i>	-	-	1,92±0,20	2,07±0,17

Диагноз у животных подтверждали при клиническом осмотре и результатами микроскопии глубоких соскобов кожи, взятых с нескольких мест пораженных участков, при этом обнаруживали клещей на всех стадиях развития. После постановки диагноза препарат применяли опытным животным согласно инструкции по применению, контрольным животным препарат не применяли.

Через 24 часа после обработки при осмотре кожно-шерстного покрова животных были обнаружены единичные особи подвижных блох *C. canis* и *C. felis*. Через 48 часов после однократной обработки при тщательном осмотре животных подвижных блох было не обнаружено.

При клиническом осмотре животных опытных групп, пораженных иксодовыми клещами, через 24 часа после однократного применения препарата эктопаразитов обнаружено не было, либо были обнаружены единичные особи мертвых клещей, которые легко «отпадали» при снятии их пинцетом с кожного покрова животных.

При изучении профилактической эффективности при клинических осмотрах опытных животных в течение 30 суток - эктопаразитов обнаружено не было.

При лечении отодектоза препарат применяли однократно, при саркоптозе, локализованной форме демодекоза и нотоэдроза препарат применяли трехкратно с интервалом в 7 суток, применяя также местную симптоматическую терапию для профилактики распространения вторичной бактериальной инфекции (после удаления корочек, струпьев и слипшейся шерсти, смыва экссудата, дважды в сутки обрабатывали пораженные участки раствором хлоргексидина (0,05%), а также задавали иммуностимулирующие препараты). Контрольные осмотры проводили на 7, 14 и 21 сутки. При генерализованной форме демодекоза препарат применяли пятикратно, первые 3 дачи препарата проводили с интервалом 7 суток, далее препарат задавали с интервалом 14 суток, применяя местную симптоматическую терапию. Контрольные осмотры проводили на 7, 14, 28, 42 и 56 суток.

Через 5 суток после применения препарата опытным животным, зараженным *Otodectes cynotis*, при микроскопии в соскобах у некоторых животных обнаружены единичные мертвые клещи. Проводили очередную механическую чистку ушных раковин животных. Через 10 суток после применения препарата установлено, что все обработанные опытные животные выздоровели, что подтверждено клиническими и акарологическими исследованиями. При осмотре и акарологических исследованиях

животных контрольных групп на 10 сутки отмечено, что клинические признаки отодектоза сохранены, при микроскопии обнаруживалось большое количество клещей *Otodectes cynotis* на всех стадиях развития. На 7 и 14 сутки при микроскопии соскобов животных, больных саркоптозом, нотоэдрозом и демодекозом были обнаружены единичные клещи, деформированные личинки и яйца, отмечено угасание клинических признаков. На 21 сутки при осмотре и акарологическом исследовании соскобов кожи животных, клещей *Sarcoptes canis*, *Notoedres cati* и *Demodex canis* соответственно обнаружено не было.

Таким образом, была установлена высокая терапевтическая и профилактическая эффективность в течение 30 суток при эктопаразитах кошек и собак: ктеноцефалидозе, поражении иксодовыми клещами, саркоптозе, нотоэдрозе, демодекозе, отодектозе.

Проводилось изучение эффективности препарата при поражении эндопаразитами. Кишечные гельминтозы были выделены: у 35 собак и 23 кошек - нематоды (токсокароз, токсамаридоз, унцинариоз); у 17 собак и 13 кошек - цестоды (тениидозы, дипилидиоз, эхинококкоз), из которых смешанную инвазию отмечали у 6 собак и 6 кошек. Дирофиляриоз на личиночной стадии был выделен у 12 собак и 9 кошек. Животных разделяли на опытные и контрольные группы, опытным животным препарат применяли однократно, контрольным – не применяли.

Через 10 суток после применения препарата у опытных животных, больных кишечными нематодозами и цестодозами, не отмечали клинических проявлений инвазий, лабораторная диагностика по Фюллеборну – дала отрицательные результаты. У контрольных животных через 10 суток после опыта исходя из клинической картины и результатами лабораторных исследований было установлено наличие инвазий. Для лечения начальной стадии дирофиляриоза собак и кошек препарат применяли двукратно с интервалом в 29-30 суток. При лабораторном исследовании мазков крови через 60 суток после первой дачи препарата микрофилярии не были обнаружены. Таким образом, была подтверждена высокая эффективность применения препарата для лечения кишечных нематодозов и цестодозов, а также с целью уничтожения микрофилярий при дирофиляриозе собак и кошек.

### **2.2.2. Фармакотоксикологическая оценка препарата пролонгированного действия в форме таблеток для приема внутрь на основе моксидектина**

В результате изучения острой пероральной токсичности LD<sub>50</sub> препарата при пероральном введении крысам составила 4999 мг/кг массы животного, мышам - 4917 мг/кг массы животного. Таким образом, с учётом LD<sub>50</sub>, рассчитанной по методу Кербера, и согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат относится к 3 классу опасности (умеренно опасные вещества).

При изучении субхронической токсичности на крысах препарата при ежедневном применении в течение 5 суток доз 499, 250 и 100 мг/кг (1/10 и 1/20 и 1/50 от максимально возможной дозы для введения в желудок по результатам острого опыта) показатели живой массы, относительной массы и макроскопии органов, гематологических исследований животных опытных групп не отличались статистически по сравнению с контрольной группой. При изучении биохимических показателей было установлено, что у некоторых крыс отмечена тенденция к увеличению содержания общего, прямого билирубина и АСТ, при этом средний показатель оставался в пределах референсных значений. Отметим, что увеличение показателей общего билирубина, прямого билирубина и АСТ до верхних границ нормы отмечено у некоторых животных во всех опытных группах, что, вероятно, является следствием воздействия препарата на печень животных. Обобщив результаты настоящего опыта можно сделать однозначный вывод, что токсической и пороговой дозы установить не удалось. Доза испытуемого препарата 499 мг/кг является максимально недействующей; дозы 250 и 100 мг/кг также не оказывают отрицательного влияния.

Таблица 3. - Биохимические показатели сыворотки крови крыс после 5-суточного введения препарата (n=5)

Показатель	Ед. измер.	Контроль	Дозы, мг/кг		
			499 мг/кг	250 мг/кг	100 мг/кг
Билирубин общий	мкмоль/л	2,06 ± 0,23	3,46 ± 0,30	3,0 ± 0,19	2,54 ± 0,20
Билирубин прямой	мкмоль/л	0,36 ± 0,09	0,76 ± 0,13	0,46 ± 0,09	0,50 ± 0,14
АСТ	Ед/л	110,20±5,94	177,80±13,6	138,20±11,7	126,4±10,7
АЛТ	Ед/л	50,40 ± 5,39	78,0 ± 4,86	51,4 ± 6,18	58,4 ± 7,56
Мочевина	ммоль/л	4,7 ± 0,49	5,44 ± 0,72	4,96 ± 0,40	4,90 ± 0,61
Креатинин	мкмоль/л	46,2 ± 2,05	48,4 ± 3,44	49,6 ± 2,44	52,8 ± 3,72
Общий белок	г/л	68,6 ± 1,91	67,4 ± 1,91	68,2 ± 1,71	70,6 ± 2,97
Щелочная фосфатаза	Ед/л	144,8±18,89	183,6±19,30	136,6±24,16	144,2±15,51
Альфа-Амилаза, общая	Ед/л	567,0±52,27	544,6±38,0	517,2±42,47	543,0±29,43
Глюкоза	ммоль/л	4,62 ± 0,29	5,48 ± 0,51	6,58 ± 0,39	6,58 ± 0,39
ЛДГ	Ед/л	594 ± 94,67	509 ± 61,3	547 ± 98,63	555 ± 83,25

**Примечание: p>0,05.**

При изучении фармакокинетики моксидектина в организме целевых животных после однократного применения препарата в дозе 1,5 мг/кг по моксидектину было установлено, что максимальные концентрации моксидектина в сыворотке крови находились в диапазоне 134.807 – 498.09 нг/мл у кошек и 479,078 – 1459,404 нг/мл у собак. Затем концентрация действующего вещества в сыворотке крови животных уменьшается и к 90 суткам определяется в диапазоне 1,524-2,564 нг/мл и 1,179-3,68 нг/мл у кошек и собак соответственно. Концентрации моксидектина были определены в сыворотке крови всех животных через 90 суток и были выше НПКО (нижний предел количественного определения) методики (1 нг/мл).

Результаты проведенного исследования на кошках и собаках показали, что после однократного перорального введения моксидектин быстро поступает в кровь, и имея высокую биодоступность, уже спустя 3 часа, находится в системном кровотоке, как минимум, в течение 90 суток.

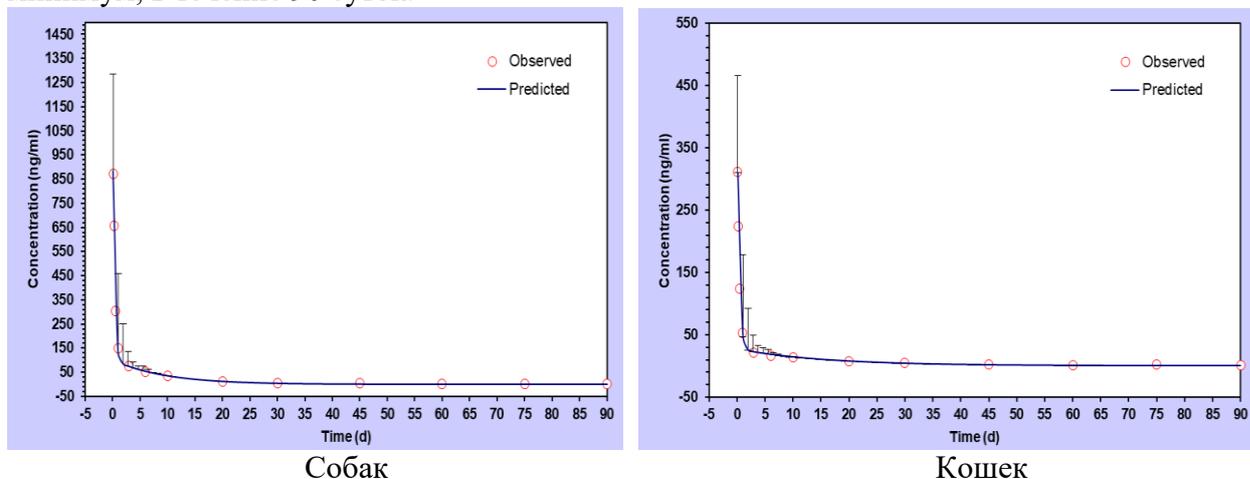


Рис. 4. - Динамика изменения концентраций моксидектина в сыворотке крови собак и кошек в результате перорального введения препарата в дозе 1,5 мг/кг

При изучении переносимости препарата при трехкратном применении в терапевтической и трехкратной терапевтической дозах на кошках и собаках разных возрастных категорий было установлено, что в основном общее состояние опытных животных существенно не отличалось от состояния животных контрольных групп: они были подвижны, активны, охотно принимали корм и пили воду, не отмечалось отклонений физиологических функций, каких-либо токсических явлений, условные рефлексы были сохранены. Однако отмечено, что у 1 собаки и 1 щенка опытных групп имели место побочные реакции в виде рвоты, угнетения, атаксии, одышки и потери ориентации, которые проходили в течение 24 часов. Через 15 и 30 суток после начала опыта у всех животных всех групп морфологические, биохимические и урологические показатели не выходили за пределы границ нормальных значений. Отмечаемая тенденция к повышению до верхних границ норм в сыворотке крови уровня щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, общего билирубина и креатинина на 15 сутки у животных опытных групп может говорить о повышенной нагрузке при применении препарата на печень и почки. Отмечено, что на 30 сутки исследований значения данных показателей снизились, что говорит о восстановлении функций органов.

Для изучения эффективности препарата при энтомозах было выделено 14 кошек и котят, пораженных блохами *C. felis*, 12 собак и щенков, пораженных *C. canis*, 8 собак и щенков, пораженных вшами *Linognathus setosus*. Животные были разделены на контрольные и опытные группы. Препарат применяли перорально индивидуально, однократно в дозе 1,5 мг по ДВ (моксидектин) на 1 кг массы животного. Контрольным животным препарат не применяли.

В целях уничтожения блох в помещении и предотвращения повторной инфекации животных будки, клетки, подстилки и попоны обрабатывали инсектицидным препаратом (перметрин – 0,35%) из расчета 2 мл на 1 м<sup>2</sup> обрабатываемой поверхности. В течение 3 суток не допускали контакта животного с обработанными предметами, а перед последующим использованием их мыли (стирали) с моющим средством.

При клиническом осмотре кожно-шерстного покрова опытных животных, зараженных блохами и вшами, через 24 часа зафиксированы единичные особи эктопаразитов (ИИ блох = 4-7 экз/жив, ИИ вшей = 3-5 экз/жив), отмечено уменьшения беспокойства и зуда. При осмотре контрольных животных – интенсивность инвазии блох *C. canis*, *C. felis*, вшей *L. setosus* увеличивалась (ИИ блох = 21-26 экз/жив, ИИ вшей = 14-18 экз/жив). Контрольным животным также применяли препарат. На 10-е сутки при осмотре кожно-шерстного покрова всех животных – эктопаразиты отсутствовали, зуд не наблюдался, на месте расчесов - здоровая кожа. При последующем наблюдении за животными и клинических осмотрах в течение 3 месяцев эктопаразитов на кожно-шерстном покрове всех животных обнаружено не было.

Исследование эффективности препарата при поражении иксодовыми клещами проводили на 74 собаках и щенках, 14 кошках и котятах, у которых было подтверждено наличие присосавшихся иксодовых клещей родов *Dermacentor* и *Ixodes*. При осмотре опытных животных, пораженных иксодовыми клещами, на 2 сутки отмечено, что часть клещей отпало, оставшиеся прикрепленные особи клещей были мертвые и легко отпадали при вытаскивании их пинцетом. Отмечено, что у некоторых контрольных животных отпали 1-2 напитавшихся клеща, но у большинства животных оставалось такое же количество прикрепленных живых особей напитавшихся иксодовых клещей, что и в начале опыта, контрольным животным применяли препарат согласно инструкции. Через 2 суток при осмотре контрольных животных – живые особи иксодовых клещей отсутствовали. При осмотре всех животных на 10, 20, 30, 60 и 90 сутки – иксодовых клещей обнаружено не было.

Для изучения эффективности препарата против заражения чесоточными клещами было подобрано 35 зараженных акарозами животных, из них: 11 кошек, пораженных

клещами *Notoedres cati*; 11 собак, пораженных *Demodex canis*; 13 собак, пораженных *Sarcoptes canis*, 14 собак и 13 кошек, зараженных клещами *Otodectes cynotis*.

У опытных животных с диагнозом отодектоз на 3-4 сутки отмечено уменьшение зуда и беспокойства животных. На 10 сутки при клиническом осмотре опытных животных отмечалось уменьшение воспаления ушной раковины, при микроскопии соскобов – обнаруживались единичные мертвые клещи. У контрольных животных клиническая картина отодектоза сохранялась, а при микроскопии – обнаружено большое количество клещей *Otodectes cynotis* на всех стадиях развития, животным задавали препарат в терапевтической дозе. На 20, 30, 60 и 90 сутки при осмотре всех животных отмечено отсутствие зуда и воспаления наружного слухового прохода, при микроскопии соскобов – клещи *Otodectes cynotis* отсутствовали, все животные были здоровыми, что подтверждено клиническими и акарологическими исследованиями.

Через 2-4 суток после применения препарата у опытных животных, пораженных клещами *Notoedres cati*, *Sarcoptes canis*, *Demodex canis* отмечено уменьшение зуда. Через 10 суток при клиническом осмотре опытных животных наблюдалось начало заживления расчесов и струпуев, при микроскопии соскобов обнаружены единичные особи клещей и деформированные яйца, у контрольных животных клинические признаки усиливались, при микроскопии соскобов – большое количество клещей на всех стадиях развития, контрольным животным также применяли препарат. Через 20 суток после начала опыта при микроскопии соскобов у контрольных животных обнаруживались единичные клещи, у опытных животных – клещи в соскобах отсутствовали. На 30 сутки у всех животных отмечено практически полное заживление ран, расчесов, появление новой шерсти в области алопеций. На 60 и 90 сутки при повторном анализе соскобов кожи всех животных – отмечено отсутствие клещей *Notoedres cati*, *Sarcoptes canis*, *Demodex canis*. Таким образом, при саркоптозе, демодекозе собак и нотоэдрозе кошек препарат показал 100% эффективность, которая была подтверждена акарологическими исследованиями в двух повторностях. Кроме того, не было отмечено также повторного поражения животных акариформными клещами в течение 90 суток после однократной дачи препарата.

Таблица 4. – Интенсивность инвазии зараженных эктопаразитами животных

Возбудитель инвазии	ИИ, экз./жив. / соскоб до исследования			
	Контроль (кошки)	Опыт (кошки)	Контроль (собаки)	Опыт (собаки)
блохи <i>C. canis</i> , <i>C. felis</i>	14,3±1,14	14,1±1,10	13,1±1,51	14,3±1,58
вши <i>L. setosus</i>	-	-	12,75±1,1	8,33±2,02
клещи <i>Dermacentor</i> и <i>Ixodes</i>	5,57±0,57	5,0±0,43	6,0±0,65	6,25±0,59
<i>Otodectes cynotis</i>	3,33±0,61	4,28±0,56	4,14±0,63	4,85±0,50
<i>Sarcoptes canis</i>	-	-	12,0±1,84	11,6±1,85
<i>Notoedres cati</i>	9,2±1,65	7,83±1,13	-	-
<i>Demodex canis</i>	-	-	9,0±2,60	9,16±1,99

Определение эффективности препарата при кишечных нематодозах. Кишечные гельминтозы были выделены: у 12 собак и 12 кошек - нематоды *Toxocara canis*, *T. cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Uncinaria stenocephala*, *Trichuris vulpis*. Животных разделяли на опытные и контрольные группы: опытному животному препарат применяли однократно в терапевтической дозе 1,5 мг по ДВ (моксидектин) на 1 кг массы животного, контрольным животным препарат не применяли.

У опытных животных, пораженных нематодозами, на 2-4 сутки отмечено уменьшение симптомов заболеваний, отмечено восстановление активности животных, нормализация аппетита, процессов пищеварения, стула, при анализе фекалий на 10 сутки – яйца гельминтов отсутствовали. У контрольных животных клинические признаки

сохранялись, при лабораторном анализе биоматериала – обнаруживали яйца гельминтов, животным также применяли препарат. На 20, 30, 60 и 90 сутки при лабораторном анализе фекалий животных по методу Фюллеборна – яиц гельминтов обнаружено не было.

При лабораторном анализе мазков крови животных 8 кошек и 10 собак обнаруживали микрофилярии *Dirofilaria spp.* в количестве 17-26 экз./мл. Микродиروفилариоз не сопровождался явными клиническими проявлениями, но у некоторых животных отмечалось малоактивное поведение, повышенная жажда, у 2 собак отмечали субфебрильное повышение температуры. У опытных животных с микрофиляремией при лабораторном анализе мазков крови на 15 сутки после применения препарата – отмечено уменьшение интенсивности инвазии (6-21 экз./мл.), у контрольных животных – интенсивность инвазии увеличилась (23-31 экз./мл.), в связи с ухудшением протекания заболевания - контрольным животным применяли препарат. При лабораторном анализе мазков крови на 30 сутки в мазках крови были отмечены единичные микрофилярии, на 60 и 90 сутки установлено отсутствие микрофилярий в мазках крови всех животных.

### **2.2.3. Фармакотоксикологическая оценка препарата пролонгированного действия в форме раствора для приема внутрь на основе моксидектина**

Острая пероральная токсичность на мышах LD<sub>50</sub> препарата для самок и самцов составила 4300 мг/кг. При изучении острой токсичности на крысах была отмечена половая чувствительность: LD<sub>50</sub> препарата для крыс-самок составила 5700 для самцов 3500 мг/кг. Препарат относится к 3 классу опасности.

При изучении субхронической токсичности на крысах препарат вводили ежедневно в течение 5 суток в дозах 350 мг/кг; 175 и 70 мг/кг по препарату, кратные 1/10; 1/20 и 1/50 от LD<sub>50</sub>, установленной в остром опыте. В результате исследований было установлено, что относительная масса основных органов у животных, получавших тестируемые дозы достоверно не отличались от данных контроля, при макроскопическом исследовании печени, легких, почек, сердца, селезенки и кожного покрова после введения препарата крысам в трех испытанных дозах патологических изменений отмечено не было. Результаты гематологических и биохимических исследований, проведенных на 6 сутки эксперимента, показали, что ни один показатель не претерпел достоверных изменений. Суммируя полученные результаты эксперимента, можно сделать обоснованный вывод о том, что токсической и пороговой дозы установить не удалось. Верхняя доза 350 мг/кг представляет собой максимально недействующую дозу, более низкие дозы 175 и 100 мг/кг, не оказывающие отрицательных эффектов, подтверждают сделанный вывод.

Результаты изучения фармакокинетики моксидектина в сыворотке крови кошек и собак после однократного применения препарата показали, что моксидектин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет высокую биодоступность уже спустя 3 часа: максимальные концентрации моксидектина в сыворотке крови находились в диапазоне 136,211-467,116 нг/мл у кошек и 491,861-1370,217 нг/мл у собак. Затем концентрация действующего вещества в сыворотке крови животных уменьшается и к 90 дням определяется в диапазоне 1,310-2,603 нг/мл и 1,268-2,821 нг/мл у кошек и собак соответственно. Таким образом, после однократного перорального введения препарата моксидектин быстро поступает в кровь, достигая высокую биодоступность уже спустя 3 часа, находится в системном кровотоке в течение 90 суток.

При изучении переносимости препарата исследовались терапевтическая и трехкратно увеличенная терапевтическая доза трехкратно с интервалом 5 суток. В результате ежедневного наблюдения за животными в течение экспериментального периода было установлено, что общее состояние всех животных 1 опытной группы, 3 собак и 4 щенков из 2 опытных групп существенно не отличалось от состояния животных контрольных групп: они были подвижны, активны, охотно принимали корм и пили воду, не отмечалось отклонений физиологических функций, каких-либо токсических явлений,

условные рефлексы были сохранены. Однако, у 2 собак и 1 щенка из 2 опытных групп отмечено появление побочных реакций в виде рвоты, угнетения, атаксии, одышки и потери ориентации в пространстве которые проходили в течение 24 часов. Средние значения биохимических показателей сыворотки крови у кошек и собак опытных и контрольных групп достоверно не отличались и находились в пределах физиологической нормы до и после применения препарата. Отмечена тенденция к повышению до верхних границ норм у единичных животных некоторых показателей. Превышение в сыворотке крови уровня щелочной фосфатазы, аспартатаминотрансферазы и мочевины на 15 сутки у животных опытных групп говорит о повышенной нагрузке при применении препарата на печень и почки, на 30 сутки исследований - значения данных показателей снизились, что говорит о восстановлении функций органов.

Исследование эффективности препарата при эктопаразитозах проводили на 64 собаках и щенках, 45 кошках и котятках, у которых было подтверждено наличие возбудителей энтомозов и акарозов. При изучении эффективности препарат применяли животным перорально индивидуально в терапевтической дозе 1,5 мг моксидектина на 1 кг массы животного.

Таблица 5. - Интенсивность инвазии зараженных эктопаразитами животных

Возбудитель инвазии	ИИ, экз./жив. / соскоб до исследования			
	Контроль (кошки)	Опыт (кошки)	Контроль (собаки)	Опыт (собаки)
блохи <i>C. canis</i> , <i>C. felis</i>	15,3±1,28	15,5±1,62	19,0±2,09	19,2±2,45
вши <i>L. setosus</i>	-	-	7,0±1,73	8,33±2,02
клещи <i>Dermacentor</i> и <i>Ixodes</i>	2,0±0,63	1,80±0,37	2,81±0,60	2,83±0,94
<i>Otodectes cynotis</i>	2,50±0,71	2,16±0,47	2,28±0,52	2,71±0,78
<i>Sarcoptes canis</i>	-	-	2,33±0,61	1,83±0,30
<i>Notoedres cati</i>	1,6±0,24	2,0±0,51	-	-
<i>Demodex canis</i>	-	-	1,80±0,20	2,0±0,31

В результате проведенных исследований было установлено, что препарат показал высокую эффективность при энтомозах (ктеноцефалидозе, линогнатозе), при нападении иксодовых клещей в течение 48 часов, при саркоптозе, демодекозе собак и нотоэдрозе кошек в течение 20 суток, которая была подтверждена акарологическими исследованиями в двух повторностях. Кроме того, не было отмечено также повторного поражения животных насекомыми и клещами в течение 90 суток после однократной дачи препарата.

Оценку эффективности препарата проводили в отношении кишечных нематод и микрофилярий. Всего было выделено 25 собак и 23 кошки.

На 10 сутки у опытных животных отмечена нормализация общего состояния, клинических проявлений инвазий не отмечено, при лабораторном исследовании фекалий - яйца гельминтов отсутствовали. При лабораторном анализе фекалий контрольных животных установлено наличие инвазий. В связи с прогрессированием заболевания у контрольных животных - им также применяли препарат в терапевтической дозе. При наблюдении за всеми животными в течение 90 суток после применения препарата - повторного заражения эндопаразитами отмечено не было.

У опытных животных с микрофиляриемией при лабораторном анализе мазков крови на 15 сутки - отмечено уменьшение интенсивности инвазии, у контрольных животных - интенсивность инвазии увеличилась, в связи с этим контрольным животным применяли препарат. При лабораторном анализе мазков крови на 60 и 90 сутки установлено отсутствие микрофилярий в мазках крови всех животных.

#### 2.2.4. Фармакотоксикологическая оценка препарата на основе толтразурила и моксидектина в форме суспензии для приема внутрь

В результате изучения острой пероральной токсичности препарата на мышах и крысах в тестируемых дозах 28500, 22800 и 11400 мг/кг гибель животных не регистрировали, проявление признаков интоксикации за весь период наблюдений отмечено не было. Соответственно, LD<sub>50</sub> препарата превышает дозу 28500 мг/кг, что позволяет сделать вывод, что согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат относится к 4 классу опасности (малоопасные вещества).

При изучении субхронической токсичности на крысах препарат вводили ежедневно в течение 14 суток в дозах 570, 1425 и 2850 мг/кг (1/10 и 1/20 и 1/50 от максимально возможной для введения в желудок по результатам острого опыта). При исследовании гематологических, биохимических показателей, массовых коэффициентов органов, макроскопических исследований тканей у крыс опытных групп не отмечено каких-либо статистически достоверных отличий в сравнении с контролем. Обобщая данные, полученные в настоящем опыте, можно сделать вывод о том, что токсической и пороговой дозы установить не удалось. Все испытанные дозы 2850; 1425 и 570 мг/кг не оказывают негативных эффектов; в качестве максимально недействующей выбрана верхняя доза 2850 мг/кг.

В результате проведенных исследований фармакокинетики действующих веществ (моксидектин, толтразурил) препарата регистрировали максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>) толтразурила в плазме крови собак и кошек через 6,0-18,0 ч (у собак в среднем 12,0±1,54 ч, у кошек – в среднем 13,0±1,84 ч) после введения лекарственного препарата, а ее величина в среднем составила у собак – 18,43±0,35 мкг/мл, у кошек – 18,66±0,36 мкг/мл. Фармакокинетика основного метаболита толтразурила – толтразурила сульфона существенно отличалась от кинетики неизмененного соединения. Так, время наступления C<sub>max</sub> метаболита в плазме крови собак составило в среднем 27,0±10,56 ч (от 18,0 до 48,0 ч), кошек – 22,0±1,26 ч (от 18,0 до 24,0 ч), а величина C<sub>max</sub> толтразурила сульфона в плазме крови колебалась от 6,27 до 10,01 мкг/мл и в среднем равнялась 8,42±1,43 мкг/мл у собак; и у кошек от 7,23 до 9,76 мкг/мл и в среднем равнялась 8,48±0,42 мкг/мл. Максимальная концентрация моксидектина у собак в крови достигалась через 8-24 часов (39,8-47,8 нг/мл). В крови кошек максимальные концентрации моксидектина наблюдались через 12-24 часов после введения препарата и находились в диапазоне 29,8-46,8 нг/мл.

В результате ежедневного наблюдения за животными после однократного и многократного применения препарата в терапевтических (толтразурила – 9 мг, моксидектина – 0,3 мг на 1 кг массы тела) и повышенных дозах (двукратной и трехкратной терапевтических дозах) в течение экспериментального периода было установлено, что общее состояние животных опытных групп существенно не отличалось от состояния животных контрольных групп: они были подвижны, активны, охотно принимали корм и пили воду, не отмечалось отклонений физиологических функций, каких-либо токсических явлений, условные рефлексы были сохранены, не было отмечено статистически достоверных изменений гематологических, биохимических и урологических показателей.

Исследования по изучению эффективности препарата проводили на спонтанно зараженных животных разного возраста (от 2 до 11 месяцев) и пород (собаки – такса, бигль, мопс, метисы и беспородные; кошки – тайская, шотландская вислоухая, персидская, метисы и беспородные). Кокцидиозы были выделены у 16 собак и щенков, 11 кошек и котят: были обнаружены ооцисты *Cystoisospora canis* (*Isospora canis*), *Cystoisospora felis* (*Isospora felis*), *Cystoisospora neorivolta* (*Isospora neorivolta*), *Cystoisospora burrowsi* (*Isospora burrowsi*) и *Cystoisospora ohioensis* (*Isospora ohioensis*). Кишечные гельминтозы были выделены у 19 собак и 22 кошек. При лабораторных исследованиях биоматериала (фекалий животных) обнаруживались яйца и личинки нематод *T. canis*, *T. cati*, *Toxascaris leonina*, *Ancylostoma caninum*, *Trichuris vulpis*.

Диагнозы, а также эффективность препарата подтверждали комплексно, исходя из клинической картины и лабораторно – по методу Фюллеборна на обнаружение ооцист простейших в биологическом материале (фекалиях) животных. Препарат применяли однократно перорально индивидуально опытным группам, в следующих дозах: опытная группа №1. Толтразурила 3,6 мг, моксидектина 0,12 мг (0,2 мл на 1 кг массы животного); опытная группа №2. Толтразурила 9 мг, моксидектина 0,3 мг (0,5 мл на 1 кг массы животного); опытная группа №3. Толтразурила 18 мг, моксидектина 0,6 мг (1,0 мл на 1 кг массы животного); в контрольной группе животным задавали препараты-аналоги в терапевтических дозах: при кокцидиозах - толтразурил 10 мг на 1 кг массы животного, ежедневно в течение 3 суток; при кишечных нематодозах моксидектин – 0,3 мг на 1 кг массы животного.

Через 7 суток после применения препаратов: в 1 опытной группе отмечается ухудшение клинического состояния у всех животных. В связи с прогрессированием заболевания было принято решение применить животным исследуемый препарат в минимальной эффективной дозе – 0,5 мл на 1 кг массы животных (толтразурил – 9 мг, моксидектин – 0,3 мг); во 2, 3 опытной группе, 4 контрольной группе у всех животных отмечено улучшение состояния, нормализация жажды и аппетита, процессов пищеварения, фекалии сформированы. При лабораторных анализах биоматериала животных ооцисты и яйца гельминтов отсутствовали.

Через 14 суток после первого применения препарата в 2, 3 и 4 группе, через 7 суток после применения препарата животным 1 группы: у всех животных отмечено удовлетворительное общее состояние, клинические проявления инвазий отсутствовали, при лабораторном исследовании фекалий - яйца гельминтов и ооцисты простейших отсутствовали, животные были клинически здоровы. Фактические данные лабораторных исследований биоматериала опытных и контрольных животных приведены в таблице 6.

Таблица 6. - Фактические результаты исследований эффективности препарата

Группа животных	Инвазированность, экз. / 1 г фекалий				
	до исследований	через 24 часа	через 3 суток	через 7 суток	через 14 суток
1 опытная группа (0,2 мл препарата №3 на 1 кг)	I.felis – 168±9.5 ооцист I.canis–328±36 ооцист I.ohioensis –227±31 ооцист T.canis –698±37 яиц нематод T.cati–740±49.5 яиц нематод T.leonina –734±86 яиц	I.felis – 119±11.2 ооцист I.canis–303±27 ооцист I.ohioensis – 125±34 ооцист T.canis –452±44 яиц нематод T.cati–603±36.7 яиц нематод T.leonina – 587±40.5 яиц н.	I.felis – 142±15 ооцист I.canis–361±19 ооцист I.ohioensis – 231±13 ооцист T.canis –351±24 яиц нематод T.cati–590±36 яиц нематод T.leonina –622±45 яиц н.	I.felis – 168±9.5 ооцист I.canis–428±32 ооцист I.ohioensis – 249±17 ооцист T.canis –719±20 яиц нематод T.cati–866±51 яиц нематод T.leonina – 789±86 яиц	Отсутствие ооцист и яиц гельминтов в образцах фекалий животных
2 опытная группа (0,5 мл препарата №3 на 1 кг)	I.felis – 219±23 ооцист I.canis–344±84 ооцист I. neorivolta – 146 ооцист T.canis –755±90 яиц нематод T.cati–361±59 яиц нематод A. caninum – 224±55 яиц нематод	I.felis – 58±6 ооцист I.canis–88±7 ооцист I. neorivolta – 93±7 ооцист T.canis –53±7 яиц нематод T.cati–139±5 яиц нематод A. caninum – 116±9 яиц нематод	I.felis – 16±1 ооцист I.canis–22±0,5 ооцист I. neorivolta – 20±4 ооцист T.canis –15±2 яиц нематод T.cati–23±1,5 яиц нематод A. caninum –27±3 яиц нематод	Отсутствие ооцист и яиц гельминтов в образцах фекалий животных	

3 опытная группа (1,0 мл препарата №3 на 1 кг)	I.felis – 257±33 ооцист I. burrowsi – 398±17 ооцист I. neorivolta – 198±16 ооцист T.canis –274±73 яиц нематод T.cati–198±18 яиц нематод A. caninum – 257 яиц нематод T. vulpis –314 яиц нематод	I.felis – 56±9 ооцист I. burrowsi – 112±15.5 ооцист I. neorivolta –105 ооцист T.canis –120±32 яиц нематод T.cati–101±15 яиц нематод A. caninum – 125 яиц нематод T. vulpis –202 яиц нематод	I.felis – 11±1,2 ооцист I. burrowsi – 15±1,6 ооцист I. neorivolta – 40±5,2 ооцист T.canis –18±2 яиц нематод T. cati –28±7 яиц нематод A. caninum –37 яиц нематод T. vulpis –14 яиц нематод	Отсутствие ооцист и яиц гельминтов в образцах фекалий животных	
Контроль ная группа (препараты-аналоги)	I.canis – 207±82 ооцист I.burrowsi –218±82 ооцист I.ohioensis –195±27 ооцист T.canis –234±43 яиц нематод T.cati–298±18 яиц нематод T. vulpis –342 яиц нематод	I.canis – 98±9 ооцист I.burrowsi – 115±13.2 ооцист I.ohioensis – 109±22 ооцист T.canis –305±25 яиц нематод T.cati–127±18.5 яиц нематод T. vulpis – 188яиц нематод	I.canis – 7±0,5 ооцист I.burrowsi – 11±1.5 ооцист I.ohioensis – 25±3 ооцист T.canis –31±7 яиц нематод T.cati–21±5 яиц нематод T. vulpis – 19 яиц нематод		

Для профилактики и предотвращения рецидивов заболеваний было рекомендовано в дальнейшем применять препарат каждые 3 месяца в терапевтической дозе.

Эффективными дозами препарата в результате исследований установлены 0,5 мл на 1 кг массы животного и 1,0 мл на 1 кг массы животного. Терапевтической дозой определена минимальная эффективная доза - 0,5 мл на 1 кг массы животного. При сравнении эффективности с препаратами-аналогами установлено, что препарат обладает такой же высокой эффективностью при кокцидиозах и нематодозах животных, как и зарегистрированные препараты.

### 2.2.5. Фармакотоксикологическая оценка капель ушных на основе левофлоксацина, клотримазола, дексаметазона и моксидектина в форме раствора для аурикулярного применения

При изучении параметров острой пероральной токсичности препарата на мышах было установлено значение  $LD_{50}$  - 10703,5±1029,7 мг/кг, соответственно, согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат относится к 4 классу опасности при внутрижелудочном введении (малоопасные вещества). При изучении параметров острой токсичности при нанесении на кожу крысам установлено  $LD_{50}$  препарата, которое превышает дозу 8325 мг/кг, значение  $LD_{50}$  значительно выше 2500 мг/кг, таким образом, согласно общепринятой гигиенической классификации препарат относится к 4 классу опасности при накожном нанесении (малоопасные вещества). В этом же опыте проводили изучение раздражающего действия препарата на кожу и установили, что препарат не оказывал отрицательного действия на кожу крыс (0 баллов).

При изучении подострой токсичности при накожном нанесении в течение 30 суток препарата в дозах 833 и 416 мг/кг на протяжении всего эксперимента не наблюдали патологических изменений в общем состоянии и поведении животных; прием корма, воды, видимые физиологические функции были сопоставимы с началом опыта. Препарат не оказал негативного влияния на организм крыс, их физиологическое состояние, не вызывал изменений морфологических и биохимических показателей крови у крыс.

Таблица 7. - Морфологические показатели крыс после кожного применения препарата в течение 30 суток (n = 10; P ≥ 0,05)

Показатели	Дозы, мг/кг		Контроль
	833	416	
Гемоглобин, г/%	10,51 ± 0,49	10,97 ± 0,36	10,63 ± 0,41
Эритроциты, млн. в мм <sup>3</sup>	8,35 ± 0,87	7,87 ± 0,46	7,85 ± 0,42
Лейкоциты, тыс. в мм <sup>3</sup>	7,53 ± 0,42	7,49 ± 0,69	7,76 ± 0,49
СОЭ, мм/час	1,65 ± 0,10	1,61 ± 0,14	1,62 ± 0,15
Гематокрит, %	42,57 ± 0,53	43,36 ± 0,58	44,58 ± 0,54
Тромбоциты, тыс. в мм <sup>3</sup>	547 ± 2,4	551 ± 2,7	549 ± 2,7
Лейкоцитарная формула, %			
Лимфоциты	68,82 ± 2,54	70,76 ± 2,36	70,38 ± 2,68
Базофилы	—	—	—
Моноциты	2,91 ± 0,36	2,62 ± 0,23	2,89 ± 0,23
Эозинофилы	1,97 ± 0,13	1,39 ± 0,22	2,87 ± 0,22
Сегментоядерные	26,50 ± 1,11	25,96 ± 1,14	24,54 ± 1,54
Палочкоядерные	—	—	—
Юные	—	—	—

Таблица 8. - Биохимические показатели крови крыс после кожного применения препарата в течение 30 суток (n = 10; P ≥ 0,05)

Биохимические показатели	Дозы, мг/кг		Контроль
	833	416	
Глюкоза, ммоль/л	8,31 ± 0,19	7,39 ± 0,32	8,24 ± 0,24
Белок общий, г/л	78,34 ± 0,92	77,36 ± 1,45	76,76 ± 1,69
Альбумин, г/л	26,59 ± 1,75	27,31 ± 1,41	26,87 ± 1,27
Билирубин общий, мкмоль/л	14,53 ± 0,64	15,21 ± 0,57	15,27 ± 0,87
АЛТ, Ед/л	57,84 ± 1,58	56,46 ± 1,28	54,69 ± 1,98
АСТ, Ед/л	165,65 ± 1,27	167,68 ± 1,24	170,54 ± 1,16
Щелочная фосфатаза, Ед/л	281 ± 1,64	268,72 ± 1,58	275,16 ± 1,69
Амилаза, Ед/л	982,69 ± 6,43	993,47 ± 4,58	973,09 ± 5,43
Остаточный азот, мкмоль/л	7,61 ± 0,21	7,31 ± 0,11	7,59 ± 0,16
Креатинин, мкмоль/л	63,68 ± 0,58	64,87 ± 1,14	62,59 ± 1,14

При изучении алергизирующих свойств на морских свинках установлено, что при эпикутанном, внутрикожном, конъюнктивальном и назальном тестировании наблюдается отсутствие гиперчувствительности немедленного и замедленного типа как у sensibilized животных, так и контрольных животных.

Изучение переносимости препарата при ежедневном аурикулярном применении в течение 21 суток в двукратной и пятикратной терапевтических дозах целевым видам животных (кошки, собаки, кролики, хорьки, лисицы) показало, что исследуемые биохимические, гематологические и урологические показатели у животных опытных и контрольных групп достоверно не отличались и находились в пределах физиологической нормы до и после применения препарата.

Испытание эффективности капель ушных при отитах паразитарной, бактериальной и грибковой этиологии у собак, кошек, хорьков и кроликов проводили в двух экспериментах.

Для первого исследования были сформированы 3 группы животных разных пород и возраста из 35 собак, 24 кошек, 10 хорьков и 16 кроликов. В группу №1 вошли 5 собак (из них 1 щенок), 12 кошек (из них 3 котенка) и 7 хорьков, которым был поставлен

диагноз отодектоз, группа №2 включала 30 собак (из них 1 щенок), 12 кошек (из них 2 котенка) и 3 хорьков с диагнозом «отит бактериальной и/или грибковой этиологии» и 3 группа состояла из 16 кроликов с диагнозом псороптоз. Препарат животным из опытных групп №1 и №3 вводили в каждое ухо двукратно с интервалом 7 суток в количестве 4-5 капель. Лекарственный препарат опытной группе №2 применяли 1 раз в сутки, в количестве 4-5 капель, примерно в одно и то же время в течение 14 суток. Перед применением препарата животным проводили очищение ушных раковин от экссудата, контрольные осмотры проводили на 8 и 15 сутки после обработок.

Общее состояние животных группы №1 улучшилось, исчезли гиперемия и отечность кожи внутренней поверхности ушных раковин, восстановлена эластичность ушной раковины, они стали практически чистыми, клещи *Otodectes cynotis* после курса лечения не были обнаружены, зафиксированы лишь мертвые клещи и их части. После двукратной обработки живых клещей также не обнаружили, таким образом, 100% эффективность ушных капель была подтверждена двумя акарологическими исследованиями.

У животных 2 группы через 14 суток применения капель ушных: уменьшилось количество экссудата, зуд и воспаление практически прекратились. После отмены препарата у 3-х собак при хроническом процессе был рецидив, в связи с чем продолжали лечение еще в течение 7 суток, после чего наблюдали клиническое выздоровление.

После лечения в 3 группе у кроликов исчезли гиперемия и отечность кожи внутренней поверхности ушных раковин, они стали практически чистыми, клещи *Psoroptes cuniculi* не были обнаружены после двукратной обработки животных.

Для второго исследования эффективности препарата при отитах различной этиологии были сформированы 3 группы животных разных пород и возраста из 23 собак, 32 кошек, 8 хорьков и 11 кроликов. В группу №1 вошли 3 собаки (из них 2 щенка), 16 кошек и 6 хорьков, которым был поставлен диагноз отодектоз, группа №2 включала 20 собак (из них 1 щенок), 16 кошек (из них 2 котенка) и 2 хорька с диагнозом «отит бактериальной и/или грибковой этиологии» и 3 группа состояла из 11 кроликов с диагнозом псороптоз. Перед применением препарата животным проводили очищение ушных раковин от экссудата. Контрольные осмотры животных проводили на 8 и 15 сутки после обработок. Общее состояние животных группы №1 улучшилось, исчезли гиперемия и отечность кожи внутренней поверхности ушных раковин, восстановлена эластичность ушной раковины, они стали практически чистыми, клещи *Otodectes cynotis* после курса лечения не были обнаружены, зафиксированы лишь мертвые клещи и их части. После двукратной обработки живых клещей также не обнаружили. Таким образом, 100% эффективность капель ушных подтверждена двумя акарологическими исследованиями.

У животных 2 группы через 14 суток применения капель ушных: уши стали чище, зуд и воспаление практически прекратились. После отмены препарата у 2-х собак при хроническом процессе был рецидив, в связи с чем продолжали лечение еще в течение 7 суток, после чего наблюдали клиническое выздоровление. В 3 группе после лечения у кроликов исчезли гиперемия и отечность кожи внутренней поверхности ушных раковин, они стали практически чистыми, клещи *Psoroptes cuniculi* не были обнаружены после двукратной обработки животных.

Испытания эффективности ушных капель при отитах паразитарной, бактериальной и грибковой этиологии у пушных зверей (лисиц) проводились в ОАО племенном зверосовхозе «Салтыковский». Для исследования были сформированы 3 группы из 100 лисиц, в 1 опытную группу вошли 58 животных, которым был поставлен диагноз «отодектоз», 2 опытная группа включала 21 лисицу с диагнозом «отит бактериальной и/или грибковой этиологии» и 3 группа - контрольная, состоящая из 21 лисицы (из них 16 лисиц с диагнозом отодектоз, 5 - с отитом бактериальной и/или грибковой этиологии).

Симптомы паразитарного заболевания отодектоз проявлялись следующими клиническими признаками: беспокойство лисиц, воспаление кожи наружного слухового

прохода, животные испытывали сильный зуд в области уха, также трясли головой, при осмотре обнаруживали ссадины и раны по краям ушной раковины. У некоторых особей наружный слуховой проход был сильно загрязнен корочками коричневого и темно-коричневого цвета. При микроскопии соскобов из ушных раковин лисиц обнаруживали большое количество клещей *Otodectes cynotis* во всех стадиях развития – от яйца до взрослых форм. У лисиц с диагнозом отит бактериальной и/или грибковой этиологии отмечали следующие клинические признаки: истечения из уха разного характера, покраснение, отек наружного слухового прохода, часто сильный запах отделяемого и болезненность при пальпации области уха. Микробиологические исследования отделяемого ушей у лисиц с клиническими признаками наружного отита проводили согласно соответствующим общепринятым методикам - при анализе содержимого слуховых проходов обнаруживали бактерии и грибы.

Препарат животным из опытных групп №1 вводили в каждое ухо двукратно с интервалом 7 суток в количестве 4-5 капель. Лекарственный препарат опытной группе №2 применяли 1 раз в сутки, в количестве 4-5 капель, примерно в одно и то же время в течение 14 суток. Перед применением препарата всем лисицам проводили очищение ушных раковин. Контрольные осмотры животных проводили на 8 и 15-16 сутки после обработок.

Общее состояние животных группы №1 улучшилось, прекратилась тряска ушами, исчезли расчесы и гиперемия кожи внутренней поверхности ушных раковин, восстановлена эластичность ушной раковины, они стали практически чистыми, клещи *Otodectes cynotis* после лечения не были обнаружены, зафиксированы лишь мертвые клещи и их части. После повторной обработки живых клещей также не обнаружили, таким образом, 100% эффективность ушных капель подтверждена двумя акарологическими исследованиями. Через 15 суток применения ушных капель: у животных 2 группы уши стали чище, зуд и мокнутие практически прекратились, но после отмены препарата при хронических процессах был возможен рецидив, поэтому в большинстве случаев лечение продолжали еще в течение 7 суток, после чего отмечали клиническое выздоровление.

У лисиц контрольной группы были отмечены клинические признаки отодектоза и отитов бактериальной и грибковой этиологии, в некоторых случаях состояние животных ухудшилось. Данных лисиц пролечили согласно схемам, которые указаны выше для опытных групп №1 и №2. Здесь препарат также показал 100% акарицидную эффективность, однако у 4 лисиц из 5 с диагнозом отит бактериальной и/или грибковой этиологии клинические признаки заболевания сохранились.

### 3. Заключение

1. Острая пероральная токсичность (LD<sub>50</sub>) препарата на основе люфенурана, моксидектина и празиквантела в форме таблеток для приема внутрь для крыс составила более 16912 мг/кг, для мышей LD<sub>50</sub>, 13800-14800 мг/кг массы животного. Согласно общепринятой гигиенической классификации препарат относится к 4 классу опасности - вещества малоопасные (ГОСТ 12.1.007-76). В субхроническом опыте на крысах токсической и пороговой дозы не установлено, доза 1691 мг/кг – является максимально недействующей дозой. Отмечено, что препарат не вызывает сенсibilизации организма морских свинок. Кроме того, проведенными исследованиями установлено, что препарат не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, не вызывает изменений в линейных промерах и массе плода, количестве плодов в помёте, нарушений анатомического строения и окостенении скелета.

Данные фармакокинетики показали, что действующие вещества препарата в форме таблеток для приема внутрь на основе люфенурана, моксидектина и празиквантела всасываются у обоих видов животных. Динамика распределения и выведения

действующих веществ препарата в организме двух видов плотоядных животных примерно одинакова. Детектируемые концентрации празиквантела обнаруживаются в крови животных на протяжении 24 часов после однократного введения препарата, снижаясь затем до уровня предела количественного определения методики. Подтверждает всасывание празиквантела в системный кровоток и, в дальнейшем – в органы и ткани, также тот факт, что в крови был обнаружен метаболит празиквантела – транс-4-гидроксипразиквантел в терапевтически активных концентрациях. Люфенурон детектирован в сыворотке крови собак и кошек в интервале 0,66-360 часов. Высокие значения объема распределения и площади под кривой у этого компонента, а также его длительное нахождение в сыворотке свидетельствуют о необходимом профилактическом эффекте в отношении блох и клещей в течение месяца после применения препарата. Моксидектин обнаруживался в сыворотке крови животных на протяжении всего исследования (30 суток), что говорит о его терапевтическом действии на протяжении минимум 1 месяца после применения препарата.

В результате изучения действия повышенных доз на организм собак и кошек было установлено, что препарат при применении животным трехкратно с интервалом 7 дней в двукратной и пятикратной терапевтических дозах в течение экспериментального периода не оказал отрицательного влияния на общее состояние кошек, котят, собак и щенков, их физиологический статус и поведение, не отмечено статистически достоверных изменений морфологического состава и биохимических показателей крови, физико-химических показателей мочи животных опытных и контрольных групп.

Препарат в минимальной терапевтической дозе (10 мг люфенурона, 5 мг празиквантела и 0,3 мг моксидектина на 1 кг массы тела животного) показал высокую терапевтическую и профилактическую эффективность в течение 30 суток при эктопаразитазах кошек и собак: ктеноцефалидозе, поражении иксодовыми клещами, саркоптозе, нотоэдрозе, демодекозе, отодектозе., а также при эндопаразитазах: токсокарозе, токсаркаридозе, унцинариозе, тениидозах, дипилидиозе, эхинококкозе и личиночной стадии дирофиляриоза.

2. Препарат пролонгированного действия на основе моксидектина в форме таблеток для приема внутрь относится к 3 классу опасности – вещества умеренно опасные: LD<sub>50</sub> препарата при однократном пероральном введении крысам препарата составила 4917 мг/кг, при введении препарата белым мышам LD<sub>50</sub> составила 4999 мг/кг массы животного. В субхроническом опыте на крысах установлено, что дозы 246 мг/кг и 98 мг/кг не оказывают отрицательного воздействия, а доза 492 мг/кг является максимально недействующей. При изучении фармакокинетики моксидектина препарата установлено, что концентрация действующего вещества в сыворотке крови уже через 3 часа достигла уровней 134,807-498,09 нг/мл у кошек и 479,078-1459,404 нг/мл у собак. Моксидектин присутствовал в кровотоке обоих видов на протяжении 90 дней после однократного перорального введения препарата. Полученные результаты свидетельствуют, что однократное введение препарата в рекомендованной терапевтической дозе обеспечивает поддержание терапевтических концентраций моксидектина в крови на протяжении 90 дней.

В результате исследований действия препарата в повышенных дозах на организм животных было установлено, что при трехкратном применении препарата с интервалом 7 суток в трехкратно увеличенной терапевтической дозе отмечались побочные эффекты в виде рвоты и неврологических реакций (атаксия, угнетение), которые самопроизвольно исчезали в течение 24 часов без применения лекарственных средств. При этом не отмечено статистически достоверных изменений морфологического состава и биохимических показателей крови, физико-химических показателей мочи животных опытных и контрольных групп. На основании тенденции к повышению средних значений некоторых биохимических показателей сыворотки крови до верхних границ нормы на 15 сутки исследования по сравнению с фактическим контролем, можно предположить о

повышенной нагрузке на почки и печень, и рекомендовать применять препарат с осторожностью животным с недостаточностью указанных органов.

Терапевтическая эффективность препарата пролонгированного действия на основе моксидектина в форме таблеток для приема внутрь при ктеноцефалидозах, линогнатозах, акарозах, поражении иксодовыми клещами, кишечных нематодозах и диروفилариозе (микрофиляриоз) собак и кошек в экспериментах составила 100%. При этом, не отмечено повторного поражения животных энтомодами, акародами и нематодозами в течение 90 суток после однократного применения препарата, что подтверждает профилактическую эффективность препарата до 90 суток.

3. При однократном внутрижелудочном введении препарата на основе моксидектина в форме сиропа для приема внутрь установлено, что препарат обладает видовой и половой чувствительностью. Величина LD<sub>50</sub> составила: для белых мышей-самцов 4300 (3246÷5354) мг/кг; для мышей-самок 4300 (3246÷5354) мг/кг; для крыс-самцов 3500 (1934÷5066) мг/кг; для крыс-самок 5700 (3883÷7517) мг/кг. Таким образом, препарат относится к 3 классу (умеренно опасные вещества). При изучении острой кожной токсичности препарата установлено, что LD<sub>50</sub> при однократном нанесении на кожу крыс составляет более 11000 мг/кг, что относит препарат к 4-му классу опасности (ГОСТ 12.1.007-76). Препарат не обладает раздражающим действием при однократном нанесении на неповрежденную кожу крыс. В субхроническом опыте на крысах-самцах токсической и пороговой дозы не установлено, доза 350 (1/10 от LD<sub>50</sub>) – является максимальной недействующей, более низкие дозы 175 (1/20 от LD<sub>50</sub>) и 70 (1/50 от LD<sub>50</sub>) мг/кг препарата не оказывают негативного воздействия на организм животных.

Результаты изучения фармакокинетики действующего вещества препарата в сыворотке крови кошек и собак после однократного применения препарата показали, что моксидектин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет высокую биодоступность уже спустя 3 часа: максимальные концентрации моксидектина в сыворотке крови были на уровне 136,211-467,116 нг/мл у кошек и 491,861-1370,217 нг/мл у собак. Затем концентрация действующего вещества в сыворотке крови животных уменьшается и к 90 дням определяется в среднем 1,7 и 2,1 нг/мл у кошек и собак соответственно.

При изучении препарата в повышенной (трехкратной терапевтической) дозе при многократном применении с интервалом 5 суток может вызывать у животных побочные реакции в виде рвоты, угнетения и атаксии, которые проходят самопроизвольно в течение 24 часов, при этом у всех животных не отмечено отклонений гематологических, биохимических и урологических показателей.

При изучении эффективности препарата в форме раствора для приема внутрь при поражении животных эктопаразитами: блохи (*Ctenocephalides felis*, *C. canis*), вши (*Linognathus setosus*), чесоточные клещи (*Otodectes cynotis*, *Sarcoptes canis*, *Notoedres cati*), демодекозных (*Demodex canis*) и иксодовые клещи (*Dermacentor spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*), круглыми гельминтами, паразитирующими в желудочно-кишечном тракте у собак и кошек, в том числе *Toxocara canis*, *T. cati* (*T. mystax*), *Toxascaris leonina*, *Uncinaria stenocephala*, *Trichuris vulpis*, *Ancylostoma caninum*, а также микрофиляриями *Dirofilaria spp.* терапевтическая эффективность в экспериментах составила 100%. При этом не отмечено повторного поражения животных энтомодами, акародами и нематодозами в течение 90 суток после однократного применения препарата, что подтверждает профилактическую эффективность препарата.

4. LD<sub>50</sub> препарата на основе моксидектина и толтразурила в форме суспензии при однократном пероральном введении крысам составляет более 28500 мг/кг, а при однократном пероральном введении белым беспородным мышам LD<sub>50</sub> составила более 28500 мг/кг, соответственно, согласно ГОСТ 12.1.007-76, препарат относится к 4 классу опасности – вещества малоопасные. В субхроническом эксперименте на крысах токсической и пороговой дозы не установлены, дозы 570 мг/кг, 1425 мг/кг и 2850 мг/кг не

оказывают негативных эффектов, в качестве максимально недействующей выбрана верхняя доза 2850 мг/кг.

После однократного перорального введения препарата кошкам и собакам в дозе 0,5 мл на 1 кг массы животного (9 мг толтразурила, 0,3 мг моксидектина) среднее время наступления максимальной концентрации составила у собак: моксидектина – 11,33 ч, толтразурила – 12,0 ч; у кошек: моксидектина – 22,0 ч, толтразурила – 13,0 ч. Максимальные концентрации в плазме крови у собак составили: моксидектина – 43,33 мкг/мл, толтразурила – 18,43 мкг/мл; у кошек: моксидектина – 42,56 мкг/мл, толтразурила – 18,66 мкг/мл. Время наступления максимальной концентрации толтразурила сульфон (основного метаболита толтразурила) составила в среднем 27,0 ч, максимальная концентрация в плазме крови составила 8,42 мкг/мл.

Препарат при однократном применении в двукратной и пятикратной терапевтических дозах, а также при многократном применении (ежедневно в течении 7 суток в терапевтической и трехкратной терапевтической дозах) в течение экспериментального периода не оказал отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение, не было отмечено статистически достоверных изменений морфологического состава и биохимических показателей крови, физико-химических показателей мочи животных опытных и контрольных групп.

Терапевтическая эффективность препарата на основе моксидектина и толтразурила в форме суспензии для приема внутрь при кокцидиозах и кишечных нематодозах кошек и собак, как и у препаратов-аналогов, содержащих аналогичные действующие вещества, в экспериментах составила 100%. Установлена оптимальная минимальная доза препарата, при которой препарат показывает высокую терапевтическую эффективность при вышеперечисленных паразитарных заболеваниях – 0,5 мл препарата на 1 кг массы животного (9 мг толтразурила, 0,3 мг моксидектина).

5. При изучении токсических свойств препарата на основе левофлоксацина гемигидрата, клотримазола, дексаметазона натрия фосфата, моксидектина в форме ушных капель на лабораторных животных было установлено, что LD<sub>50</sub> препарата при введении в желудок белым мышам составляет 10703,6 мг/кг, LD<sub>50</sub> при нанесении на неповрежденную кожу крыс составляет более 8325 мг/кг, согласно ГОСТ 12.1.007-76 исследуемый препарат относится к 4 классу опасности. Препарат не обладает раздражающим действием при однократном и многократном (30 суток) нанесении на неповрежденную кожу крыс. В подостром опыте установлено, что дозы 833 и 416 мг/кг не являются токсичными. Препарат не обладает кумулятивным действием, а также алергизирующим и сенсibiliзирующим действиями.

Установлено, что препарат в двукратной и пятикратной терапевтических дозах, не оказывает отрицательного влияния на общее состояние и поведение животных, не отмечено отклонений гематологических, биохимических показателей и физико-химических параметров мочи. Отмечена хорошая переносимость препарата на целевых видах животных (собаках, кошках, хорьках, декоративных кроликах и лисицах). Полученные данные при изучении переносимости позволяют прогнозировать безопасность терапевтической дозы.

В исследованиях эффективности препарата на основе левофлоксацина гемигидрата, клотримазола, дексаметазона натрия фосфата, моксидектина в форме ушных капель было установлено, что препарат оказывает высокий терапевтический эффект при отитах паразитарной (возбудитель *Otodectes cynotis*, *Psoroptes cuniculi*), бактериальной (возбудитель кокковидные бактерии), и грибковой (возбудитель гриба р. *Malassesia*) этиологии у собак, кошек, хорьков, лисиц и кроликов.

#### 4. Практические предложения

Разработаны и предложены для ветеринарной практики новые противопаразитарные препараты пролонгированного действия на основе моксидектина:

препарат Инспектор Квадро Табс для борьбы с эндо- и эктопаразитами кошек и собак в форме таблеток для приема внутрь (утв. Россельхознадзором 276-3-7.20-4647№ПВИ-3-7.20/05591 от 15.04.2020);

препарат Гельминтал Мини сироп (моксидектин, толтразурил) для лечения нематодозов и кокцидиозов кошек и собак в форме суспензии для приема внутрь (утв. Россельхознадзором 276-3-18.20-4705№ПВИ-3-18.20/05702 от 23.10.2020).

препарат Цитодерм капли ушные комплексные (левофлоксацин, клотримазол, дексаметазон, моксидектин) для лечения отитов животных различной этиологии в форме раствора для аурикулярного применения (утв. Россельхознадзором 276-3-10.19-4512№ПВР-3-10.19/03487 от 01.07.2019);

препарат Неотерика Протекто таблетки для лечения эндо- и эктопаразитозов плотоядных животных в форме таблеток для приема внутрь (утв. Россельхознадзором 32-3-18.21-4787№ПВИ-3-18.21/05870 от 01.09.2021);

препарат Неотерика Протекто сироп для лечения эндо- и эктопаразитозов плотоядных животных в форме раствора для приема внутрь (утв. Россельхознадзором 276-3-19.21-4796№ПВИ-3-19.21/05873 от 15.09.2021).

#### Список опубликованных работ по теме диссертации

\* в рецензируемых изданиях Перечня ВАК

\*\* в журналах, включенных в международные наукометрические базы данных Web of Science или Scopus.

1. Арисов, М.В. Оценка антгельминтной эффективности препарата альбен-П при трематодозах крупного рогатого скота / М.В. Арисов, С.В. Енгашев, С.Н. Шеронов, **Г.Б. Досжанова**, М.Э. Онуфриенко // Материалы научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2003. - № 4. – С. 159.

2. Арисов, М.В. Параметры острой токсичности препарата фаскоцид / М.В. Арисов, С.В. Енгашев, В.В. Гришин, С.А. Шемякова, **Г.Б. Досжанова** // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы инвазионной, инфекционной и незаразной патологии животных». – Ставрополь, 2003. – С. 337.

3. Арисов, М.В. Токсические свойства препарата фаскоцид в субхронических опытах / М.В. Арисов, С.В. Енгашев, В.В. Гришин, С.А. Шемякова, **Г.Б. Досжанова** // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы инвазионной, инфекционной и незаразной патологии животных». – Ставрополь, 2003. – С. 334.

4. \*Савельев, А.А. Эпизоотологический надзор при трематодозах крупного рогатого скота в условиях Среднего Поволжья / А.А. Савельев, Н.Г. Горчакова, **Г.Б. Арисова** // Ветеринарная патология. – 2006. - № 1 (16). – С. 86 – 89.

5. Онуфриенко, М.Э. Производственные и комиссионные испытания Альбена-П при фасциолезе и парамфистомозе крупного рогатого скота / М.Э. Онуфриенко, С.В. Енгашев, **Г.Б. Досжанова**, Н.Г. Горчакова, С.И. Шеронов, М.В. Арисов // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: Материалы научной конференции. – 2007. – С. 328.

6. \*Арисова, Г.Б. Разработка и первичные испытания нового инсектоакарицидного препарата при арахноэнтомозах собак / **Г.Б. Арисова**, А.В. Логанов, М.В. Арисов // Российский паразитологический журнал. – 2011. - № 3. – С. 86 – 90.

7. Арисов, М.В. Испытание инсектицидной активности препарата Инсакар при энтомозах собак / М.В. Арисов, **Г.Б. Арисова**, А.В. Логанов // В сборнике: Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. Российская академия сельскохозяйственных наук Общество

гельминтологов им. К.И. Скрябина; Всероссийский институт гельминтологии им. К.И. Скрябина. – 2011. – С. 27 – 28.

8. Арисов, М.В. Изучение острого и остаточного акарицидного действия препарата Инсакар в лабораторных условиях / М.В. Арисов, **Г.Б. Арисова**, А.В. Логанов // В сборнике: Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. Материалы докладов научной конференции. Российская академия сельскохозяйственных наук Общество гельминтологов им. К.И. Скрябина; Всероссийский институт гельминтологии им. К.И. Скрябина. – 2011. – С. 24 – 26.

9. Арисов, М.В. Инсектоакарицидное средство для лечения плотоядных животных / М.В. Арисов, А.В. Успенский, И.А. Архипов, **Г.Б. Арисова**, А.А. Степанов // Патент на изобретение RU 2456982 С1 27.07.2012. Заявка № 2011121449/15 от 30.05.2011

10. \*Арисов, М.В. Оценка противопаразитарной эффективности лекарственных препаратов Инспектор Тотал С и Инспектор Тотал К / М.В. Арисов, Е.Н. Индюхова, **Г.Б. Арисова** // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2015. - №. 9. – С. 6 – 10.

11. Арисов, М.В. Эффективный метод борьбы с гельминтозами домашних плотоядных / М.В. Арисов, Е.А. Кузнецова, **Г.Б. Арисова**, В.А. Степанов, А.А. Степанов // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2015. – Т. 1, №. 8. – С. 391 – 394.

12. \*Арисов, М.В. Гельминтал таблетки – новый комплексный препарат на основе моксидектина и празиквантела для лечения эндопаразитозов собак / М.В. Арисов, Е.Н. Индюхова, Е.А. Кузнецова, **Г.Б. Арисова**, Е.С. Смирнова // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2015. – Т. 223, №. 3. – С. 12 – 15.

13. Арисов, М.В. Эффективность инсектоакарицидного препарата Чистотел Максимум спрей в лабораторных и производственных условиях / М.В. Арисов, Е.А. Кузнецова, Е.Н. Индюхова, Е.С. Смирнова, **Г.Б. Арисова** // В сборнике: Теоретические и прикладные проблемы современной науки и образования. Материалы Международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 9 – 13.

14. \*Арисов, М.В. «Инсектал ошейник» - эффективное средство борьбы с распространенными энтомодами и иксодидозами собак и кошек / М.В. Арисов, И.П. Белых, **Г.Б. Арисова** // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. - №. 3. – С. 56 - 59.

15. \*Арисов, М.В. Изучение переносимости и эффективности нового комплексного препарата Гельминтал таблетки на основе моксидектина и празиквантела / М.В. Арисов, Е.С. Смирнова, **Г.Б. Арисова**, В.А. Степанов, Д.С. Поселов // Российский паразитологический журнал. – 2016. - №. 3. – С. 403 - 408.

16. \*Арисов, М.В. Чистотел зооспрей против эктопаразитов кроликов / М.В. Арисов, Е.Н. Индюхова, **Г.Б. Арисова**, И.А. Степанова // Ветеринария. – 2016. - №. 5. – С. 29 - 31.

17. \*Арисов, М.В. Оценка эффективности инсектоакарицидного ошейника “Рольфклуб 3D” для собак / М.В. Арисов, Е.А. Тихонова, **Г.Б. Арисова**, А.И. Демин // Ветеринария. – 2017. - №. 6. – С. 30 - 34.

18. Эффективность препарата Инспектор Квадро Табс при ктеноцефалидозе и иксодидозах собак и кошек / **Г.Б. Арисова** [и др.] // В сборнике: Современные проблемы общей и частной паразитологии. Материалы II Международного паразитологического форума. Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины; Зоологический институт РАН. – 2017. – С. 23 – 27.

19. \*Арисов, М.В. Параметры токсичности комплексного инсектоакарицидного препарата “Неотерика Протекто 4” / М.В. Арисов, Е.А. Кошкарев, **Г.Б. Арисова** // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2018. - №. 2. – С. 57 - 63.

20. Арисов, М.В. Применение препарата “Неотерика Протекто 12” в форме полимерной ленты в борьбе с энтомодами собак и кошек / М.В. Арисов, И.А. Степанова,

Н.В. Семенова, **Г.Б. Арисова** // Российский паразитологический журнал. – 2018. – Т. 12, №. 3. – С. 76 - 81.

21. Индюхова, Е.Н. Токсикологическая оценка комплексного инсектоакарицидного препарата “Неотерика Протекто 12” / Е.Н. Индюхова, М.В. Арисов, **Г.Б. Арисова**, И.А. Степанова // Российский паразитологический журнал. – 2018. – Т. 12, №. 3. – С. 60 - 66.

22. Арисов, М.В. Эффективность препарата “Неотерика Протекто 4” в борьбе с иксодидозами и другими акарозами животных / М.В. Арисов, И.А. Степанова, Е.А. Кошкарёв, **Г.Б. Арисова** // Российский паразитологический журнал. – 2018. – Т. 12, №. 2. – С. 68 - 74.

23. Арисов, М.В. Использование “Неотерика Протекто 12” против иксодовых клещей у собак и кошек / М.В. Арисов, **Г.Б. Арисова**, Е.А. Кошкарёв, И.А. Степанова // Российский паразитологический журнал. – 2018. – Т. 12, №. 1. – С. 59 - 63.

24. \*Арисов, М.В. Эффективность препарата Неотерика Протекто 4 при энтомозах собак и кошек / М.В. Арисов, И.А. Степанова, Н.В. Семенова, **Г.Б. Арисова** // Ветеринария. – 2018. – №. 12. – С. 29 - 32.

25. \*Арисов, М.В. Мониторинг некоторых физиолого-биохимических показателей крови собак и кошек разного возраста при изучении переносимости инсектоакарицидного ошейника “Неотерика Протекто 12” / М.В. Арисов, Е.Н. Индюхова, Е.А. Кошкарёв, **Г.Б. Арисова** // Ветеринарный врач. – 2018. – №. 6. – С. 10 - 15.

26. \*Арисов, М.В. Оценка безопасности комбинированного препарата для ветеринарного применения в форме капель (“spot-on”) “Неотерика Протекто 4” / М.В. Арисов, Е.Н. Индюхова, Е.А. Кошкарёв, **Г.Б. Арисова** // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2018. – Т. 234, №. 2. – С. 22 - 29.

27. \*\*Arisov, M.V. Pharmacokinetics of combination antiparasitic drug preparation for dogs and cats in the form of spot-on solution / M.V. Arisov, E.N. Indyukhova, **G.B. Arisova** // Journal of Advanced Veterinary and Animal Research. – 2019. – Т. 6, №. 1. – С. 25 – 32.

28. Артемов, В.В. Оценка инсектицидного действия комплексных препаратов Инспектор Квадро С и Инспектор Квадро К при афаниптерозе собак и кошек / В.В. Артемов, И.П. Белых, **Г.Б. Арисова** // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2019. - №. 20. – С. 45 – 50.

29. \*Степанова, И.А. Оценка субхронической токсичности комплексного препарата для собак и кошек “Инспектор Квадро” при кожном применении / И.А. Степанова, В.В. Артемов, **Г.Б. Арисова**, И.П. Белых // Российский паразитологический журнал. – 2019. – Т. 13, №. 3. – С. 75 - 81.

30. \*Изучение переносимости препарата “Инспектор Квадро Табс” / Г.Б. Арисова [и др.] // Российский паразитологический журнал. – 2019. – Т. 13, №. 2. – С. 50 - 57.

31. \*Степанова, И.А. Изучение эффективности комплексного инсектоакарицидного препарата “Рольфклуб 3D шампунь” при лечении эктопаразитозов собак и кошек / И.А. Степанова, Н.В. Семенова, **Г.Б. Арисова** // Российский паразитологический журнал. – 2019. – Т. 13, №. 1. – С. 75 - 79.

32. \*Белых, И.П. Лечение дирофиляриоза собак и кошек комплексными противопаразитарными препаратами / И.П. Белых, **Г.Б. Арисова** // Российский паразитологический журнал. – 2019. – Т. 13, №. 1. – С. 52 – 55.

33. \*Арисов, М.В. Оценка местно-раздражающего действия комплексного инсектоакарицидного препарата “Рольфклуб 3D шампунь” на кожу крыс и слизистые оболочки глаз морских свинок / М.В. Арисов, А.А. Степанов, **Г.Б. Арисова** // Российский паразитологический журнал. – 2019. – Т. 13, №. 1. – С. 47 – 51.

34. \*Арисова, Г.Б. Изучение фармакокинетических параметров и эффективности препаратов Инспектор Квадро С и Инспектор Квадро К при эндопаразитах собак и

кошек / **Г.Б. Арисова**, А.В. Балышев, И.П. Белых, Н.В. Семенова, В.В. Артемов // Ветеринария. – 2019. – №. 5. – С. 51 – 55.

35. \*Эффективность многокомпонентного препарата в форме таблеток при саркоптозах и демодекозе собак и кошек / **Г.Б. Арисова** [и др.] // Ветеринарный врач. – 2019. – №. 6. – С. 4 – 9.

36. Степанова, И.А. Применение комплексных препаратов на основе имидаклоприда, этофенпрокса и пирипроксифена для лечения эктопаразитозов животных / И.А. Степанова, **Г.Б. Арисова** // В сборнике: Актуальные вопросы биологии, биотехнологии, ветеринарии, зоотехнии, товароведения и переработки сырья животного и растительного происхождения. Материалы национальной научно-практической конференции. – 2019. – С. 96 – 98.

37. Белых, И.П. Эффективное лечение и профилактика эктопаразитозов у собак и кошек препаратами “Инспектор Квадро” для наружного применения / И.П. Белых, **Г.Б. Арисова**, В.В. Артемов, Н.В. Семенова // В сборнике: Современные проблемы общей и частной паразитологии. Материалы III международного паразитологического симпозиума. – 2019. – С. 57 – 59.

38. Степанова, И.А. Изучение акарицидных свойств in vitro препарата Рольфклуб 3D шампунь / И.А. Степанова, Д.С. Поселов, **Г.Б. Арисова** // В сборнике: Современные проблемы общей и частной паразитологии. Материалы III международного паразитологического симпозиума. – 2019. – С. 261 – 264.

39. \*\*Stepanova, I.A. Toxicity assessment of a multicomponent antiparasitic drug in animals / I.A. Stepanova, M.V. Arisov, **G.B. Arisova** // World’s Veterinary Journal. – 2020. – Т. 10, №. 2. – С. 207 – 215.

40. \*\*Arisov, M.V. The use of multicomponent ear drops in the treatment of otitis of various etiologies in animals / M.V. Arisov, E.N. Induyhova, **G.B. Arisova** // Journal of Advanced Veterinary and Animal Research. – 2020. - Т. 7, №. 1. – С. 115 - 126.

41. \*Арисова, Г.Б. Фармако-токсикологическая оценка противопаразитарного препарата для собак и кошек “Гельминтал Мини сироп” / **Г.Б. Арисова**, М.В. Арисов, И.А. Степанова, В.В. Христенко // Российский паразитологический журнал. – 2020. – Т. 14, №. 3. – С. 90-98.

42. \*Арисова, Г.Б. Переносимость противопаразитарного препарата “Гельминтал Мини сироп” при однократном и многократном применении целевым видам животных / **Г.Б. Арисова**, М.В. Арисов, И.А. Степанова, В.В. Христенко // Российский паразитологический журнал. – 2020. – Т. 14, №. 3. – С. 83 – 89.

43. Арисова, Г.Б. Эффективность препарата пролонгированного действия на основе моксидектина “Неотерика Протекто сироп” при экто- и эндопаразитозах плотоядных животных / **Г.Б. Арисова** // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2021. - №. 22. – С. 74 – 79.

44. \*Арисова, Г.Б. Изучение фармакокинетики моксидектина в организме плотоядных животных при применении противопаразитарного препарата в форме таблеток / **Г.Б. Арисова** // Российский паразитологический журнал. – 2021. - Том 15, № 2. – с. 56 – 63.

45. \*Арисова, Г.Б. Изучение сравнительной эффективности препарата «Гельминтал Мини сироп» (толтразурил, моксидектин) и препаратов-аналогов при кишечных паразитозах животных / **Г.Б. Арисова** // Российский паразитологический журнал. – 2021. - Том 15, № 2. – с. 88 – 94.

46. \*\*Arisova, G.B. Pharmacokinetics of the Slow-release Drug in the Form of Moxidectin-based Solution for Dogs and Cats / **G.B. Arisova**, M.V. Arisov, I.A. Stepanova // World’s Veterinary Journal. - 11 (2). – С. 300 – 306 (Scopus).