

На правах рукописи

Девятьярова Софья Борисовна

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
МНОГОКОМПОНЕНТНОГО СПРЕЯ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ
ЭКТОПАРАЗИТОЗАХ ПЛОТОЯДНЫХ ЖИВОТНЫХ**

1.5.17. Паразитология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Москва – 2024

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 руководитель:

доктор ветеринарных наук, профессор РАН

Арисов Михаил Владимирович

Официальные оппоненты:

Глазунов Юрий Валерьевич – доктор ветеринарных наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Государственный аграрный университет Северного Зауралья», заведующий кафедрой инфекционных и инвазионных болезней;

Багамаев Багама Манапович – доктор ветеринарных наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный аграрный университет», профессор кафедры терапии и фармакологии Института ветеринарии и биотехнологий.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»

Защита состоится «09» октября 2024 г. в 11.00 ч. на заседании диссертационного совета 24.1.249.04, 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. Б. Черемушкинская, д. 28.

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

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Новик Тамара Самуиловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Широкое распространение паразитозов кошек и собак обусловлено увеличением количества плотоядных, популяции бродячих животных, которые часто являются источниками инвазии, миграцией животных из различных регионов, нарушением правил содержания собак и кошек и недостаточно высоким уровнем ветеринарного обслуживания. В связи с увеличением количества животных, а, следовательно, увеличением контактов между ними, в результате миграции населения, ввозом животных из других регионов, ослаблением контроля за бродячими животными коренным образом меняется эпизоотология всех паразитарных болезней (Ю.И. Белик, 2009; В.Б. Ястреб, 2017).

Основным средством борьбы с эктопаразитами животных являются обработки антипаразитарными препаратами, в том числе в профилактических целях, для проведения которых мировая ветеринарная наука предложила широкий выбор противопаразитарных средств (О.В. Головина, 2010).

Для борьбы с паразитарными болезнями собак и кошек необходимо постоянно контролировать эпизоотическую ситуацию, периодически исследовать животных и проводить профилактические обработки животных.

В настоящее время применение животным противопаразитарных препаратов остается основным средством для обеспечения разрыва эпизоотической цепи. Поэтому поиск новых препаратов и изучение их фармакологических и токсических свойств является важной задачей для ветеринарной науки.

На рынке существует большое количество ветеринарных препаратов, направленных на лечение паразитозов собак и кошек. Однако не все разработанные препараты отвечают последним требованиям ветеринарной практики, а именно таким, как удобство применения, высокий терапевтический эффект, спектр действия и низкая токсичность для животных и человека.

Исходя из вышеизложенного, актуальной задачей является оценка эпизоотической ситуации по эктопаразитозам собак и кошек в мегаполисе Москвы, поиск и изучение новых противопаразитарных препаратов, которые отвечают современным требованиям ветеринарной практики: пролонгированное противопаразитарное действие на все стадии развития паразитов; широкий спектр действия; высокая терапевтическая эффективность, профилактическое действие и безопасность для организма животных и человека.

Степень разработанности темы. Эктопаразитарные болезни плотоядных животных имеют широкое распространение, однако данные литературы по современной ситуации ограничены. В настоящее время к известным и широко применяемым средствам для терапии эктопаразитозов кошек и собак относят средства из класса фенилпиразолов, карбаматов, пиретроидов, неоникотиноидов, изоксазолинов, макроциклических лактонов и др. Однако востребованным является применение комплексных препаратов, содержащих несколько действующих веществ из различных классов химических соединений, что увеличивает спектр действия, терапевтическую эффективность и уменьшает риск развития резистентности. Так, флуметрин в химическом отношении является α -циано-пиретроидом (II типа) и относится к классу пиретроидных акарицидов. По механизму действия препарат влияет на потенциалозависимые натриевые каналы, которые играют основную роль в формировании потенциала действия и проведении нервных импульсов по нервным волокнам. Действие пиретроидных акарицидов заключается в необратимой активации натриевых каналов мембран нервных клеток, деполяризации клеточных мембран и блокады нервной проводимости, что приводит к нарушению двигательных рефлексов, и в конечном итоге вызывает полный паралич и гибель членистоногих. Флуметрин в России в основном используется для лечения

варроатоза пчел в составе препаратов Байварол, Варостоп. Кроме того, флуметрин используется в качестве действующего вещества в составе ветеринарного препарата в форме ошейника Форесто и Килтикс ошейник (П.Ю. Смыслова, 2013).

Пирипроксифен – пестицид, инсектицид кишечного и контактного действия из группы аналогов ювенильного гормона, регулирующего рост и развитие эктопаразитов. Вещество подавляет эмбриогенез и нарушает нормальный цикл метаморфоза (яйцо-личинка-куколка-взрослая особь), он изменяет процессы синтеза хитина и линьки личинок, препятствует развитию полноценных куколок и вызывает гибель насекомых на преимагинальных стадиях развития, что приводит к прекращению воспроизведения популяции эктопаразитов (М.В. Арисов, 2018). Пирипроксифен разработан компанией Sumitomo Chemical Industry Co., Ltd (Japan) в 1982 г. при поиске более устойчивых аналогов ювеноида феноксикарба. Действующее вещество пирипроксифен является миметиком ювенильных гормонов насекомых и действует на специфические стадии развития насекомых, влияет на репродукцию, снижая численность кладки и выводимость (О.А. Столбова и Д.С. Круглов, 2018).

Моксидектин относится к классу мильбемицинов группы макроциклических лактонов. Моксидектин по механизму действия аналогичен ивермектину. Впервые в качестве противопаразитарного средства моксидектин применили в 1980 году. Его получают из химически модифицированного немадектина, который является продуктом ферментации *Streptomyces cyanogriseus noncyanogenus* в то время, как авермектины получают из продуктов ферментации *Streptomyces avermitilis*. Механизм действия моксидектина заключается в блокировке передачи нервных импульсов у паразитов, активен против чесоточных клещей (*Psoroptes*, *Sarcoptes*, *Chorioptes*), иксодовых клещей, вшей, действует на все виды нематод (П.Ю. Смыслова, 2013). Поэтому использование моксидектина в комбинации с другими противопаразитарными субстанциями позволит разработать препарат для ветеринарного применения, который обеспечит высокую эффективность, широкий спектр и пролонгированное действие при смешанных паразитозах плотоядных животных. В связи с этим был разработан комбинированный препарат на основе флуметрина, пирипроксифена и моксидектина, полагая, что он будет обладать широким спектром действия и хорошей профилактической активностью.

Все это предопределило цель и задачи наших исследований.

Цель и задачи исследований. Цель работы заключалась в оценке современной эпизоотической ситуации в отношении эктопаразитозов собак и кошек в условиях мегаполиса Москвы, изучении токсикологических свойств нового многокомпонентного препарата на основе флуметрина, моксидектина и пирипроксифена в форме спрея, обеспечивающего широкий спектр противопаразитарного действия против всех стадий развития блох, вшей, власоедов, чесоточных и иксодовых клещей, паразитирующих у собак и кошек, а также изучение его переносимости и эффективности.

Для выполнения поставленной цели определены следующие задачи:

1. изучить современную эпизоотическую ситуацию в отношении эктопаразитозов собак и кошек в мегаполисе Москвы с учетом их возраста и сезона года;
2. изучить острую токсичность инсектоакарицидного препарата на белых мышах и крысах при введении в желудок и при накожном нанесении;
3. изучить субхроническую токсичность, аллергизирующие и раздражающие свойства препарата на лабораторных животных;
4. изучить переносимость повышенных доз препарата на целевых видах животных;

5. изучить эффективность препарата при эктопаразитах (ктеноцефалидозе, триходектозе, линогнатозе, нотоздрозе, саркоптозе, отодектозе, демодектозе и при паразитировании иксодовых клещей) собак и кошек;

6. провести комиссионные испытания препарата при эктопаразитах собак и кошек.

Научная новизна. Изучены сезонная и возрастная динамика зараженности собак и кошек эктопаразитами в условиях Московского региона. Разработан новый безопасный и эффективный противопаразитарный препарат в форме спрея дозированного на основе комбинации действующих веществ флуметрина, моксидектина и пирипроксифена с пролонгированным действием до 2-х месяцев после однократного применения. Научная новизна работы подтверждена патентом на изобретение «Противопаразитарное средство для лечения и профилактики плотоядных животных при экто- и эндопаразитах» № 2793463 от 04.04.2023 г.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанный препарат обладает повышенной инсектоакарицидной эффективностью с пролонгированным действием. Разработан проект Инструкции по применению препарата Инсакар спрей, одобренный на Научно-методической комиссии протокол № 4 от 15.09.2023 и на Ученом Совете ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН протокол № 3 от 11.10.2023, рекомендован для регистрации.

Методология и методы исследования. Методологическую основу исследования составили: «Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» под общ. ред. проф. Р.У. Хабриева (2005 г.), «Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств» под ред. А.Н. Миронова (2012 г.); исследования проводили согласно «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» приказа МЗ РФ №708н от 23 августа 2010 г., МУ 3.5.2.1759-03 «Методы определения эффективности инсектицидов, акарицидов, регуляторов развития и репеллентов, используемых в медицинской дезинсекции», «Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики» (И.П. Кондрахин и др., 2003) и др. При выполнении работы использованы общепризнанные современные методы исследований, включая инсектоакарологические, клинические, гематологические, биохимические, токсикологические и статистические методы.

Изучение токсикологических свойств и проведение клинических исследований препарата проводили согласно требованиям Федерального закона РФ №4979-1 «О ветеринарии», Федеральному закону РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», ГОСТ 33215-2014. Межгосударственный стандарт «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», введенные в действие Приказом Росстандарта от 09.11.2015 № 1732-ст., 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.

Основные положения, выносимые на защиту.

- современная эпизоотическая ситуация в отношении эктопаразитозов собак и кошек в мегаполисе Москвы с учетом сезона года и их возраста;

- токсикологические свойства многокомпонентного спрея: результаты изучения острой, субхронической токсичности, раздражающего и аллергизирующего действия;
- влияние повышенных доз препарата Инсакар Спрей на морфологические и биохимические показатели крови, физико-химические показатели мочи, а также клинический статус собак и кошек разного возраста;
- терапевтическая и профилактическая эффективность многокомпонентного спрея против блох, вшей, власоедов, саркоптоидных (чесоточных), псороптоидных, демодекозных и иксодовых клещей у собак и кошек;
- комиссионные испытания препарата при эктопаразитах собак и кошек.

Степень достоверности и апробации результатов. Результаты исследований обработаны статистически с использованием программы Microsoft Excel с определением средних величин и их ошибки, уровня достоверности. Материалы диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены на Международной научно-практической конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» (Москва, 2021-2022 гг.)

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 7 статей, из них 5 – в рецензируемом издании Перечня ВАК и 2 в научных журналах. По материалам исследований получен патент РФ на изобретение №2793463.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 150 страницах компьютерного текста и состоит из разделов: введение (8 стр.), обзор литературы (29 стр.), основная часть собственных исследования с подразделами материалы и методы (15 стр.), результаты исследований (51 стр.), обсуждение результатов исследований (5 стр.), заключение (3 стр.), практические предложения (1 стр.), перспективы дальнейшей разработки (1 стр.), рекомендации по использованию научных результатов исследования (2 стр.), список сокращений и обозначений (1 стр.), список использованной литературы (25 стр.), приложения (6 стр.). Список литературы включает 178 источников, в том числе 70 зарубежных. Иллюстрационный материал представлен 32 таблицами, 4 рисунками и приложениями.

Личный вклад автора. Изучение токсикологических свойств препарата проведено автором самостоятельно. Автор самостоятельно проводил статистический анализ и интерпретацию результатов, участвовал во всех этапах проведения доклинических и клинических исследований. Эффективность препарата изучена с участием д.в.н., проф. РАН М.В. Арисова. Более 85% работы выполнено диссертантом.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Представлен анализ отечественной и иностранной литературы по распространению эктопаразитозов плотоядных животных на урбанизированных территориях, их терапии, а также проанализированы фармако-токсикологические свойства активно действующих веществ (моксидектина, флуметрина, пирипроксифена).

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

Научные исследования по оценке ситуации по эктопаразитозам в условиях мегаполиса Москвы, изучение фармако-токсикологических свойств проводили в 2020–2023 гг. в лаборатории эктопаразитозов, виварии и в Подольской опытно-производственной базе ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН и в ветеринарной клинике ООО «ГЛОБАЛВЕТ КЛИНИК».

Объект исследований – комбинированный инсектоакарицидный лекарственный препарат для ветеринарного применения, обладающий пролонгированным действием. Лекарственная форма противопаразитарного препарата – спрей дозированный для наружного применения с содержанием действующих веществ: флуметрин – 0,4%, моксидектин – 0,1% и пирипроксифен – 0,2%. Для исследования использовали серию препарата ИС010120, годен до 01.2022 г. (торговое наименование «Инсакар спрей», организация-разработчик ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН). Плотность препарата 0,83 г/см³.

Проведено 14 научно-производственных исследований. При оценке эпизоотической ситуации использовали 85 кошек и 94 собаки разных пород и разного возраста. В токсикологических исследованиях использовано 130 аутбредных белых беспородных мышей массой 18–22 г, 132 аутбредных беспородных белых крысы массой 180–220 г, 55 морских свинок-альбиносов массой 270–320 г. Опыты по изучению эффективности препарата проводили на 244 кошках и 313 собаках разных пород и возрастов, переносимость повышенных доз препарата оценивали на 30 беспородных кошек и 30 беспородных собаках с 7-недельного возраста до 3-х лет.

Изучение современной эпизоотической ситуации в отношении эктопаразитозов собак и кошек в условиях мегаполиса Москвы проводили на базе ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, а также ветеринарной клиники ООО «ГЛОБАЛВЕТ КЛИНИК» (г. Москва) в 2020–2022 гг. При этом учитывали породу и возраст животного, а также сезон года. При осмотре животных обращали внимание на поражение кожно-шерстного покрова. Кроме того, оценивали состояние ушных раковин, при наличии проводили подсчет эктопаразитов на кожно-шерстном покрове, микроскопировали выделения из наружного слухового прохода, а также брали соскобы кожи. Полученный материал обобщали и представляли его в форме таблиц и графиков.

Изучение токсикологических свойств препарата проводили в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (Р.У. Хабриев, 2005), Руководством по проведению клинических исследований лекарственных средств (А.Н. Миронов и др., 2012), а также согласно «Правил лабораторной практики в Российской Федерации» и Приказа Министерства сельского хозяйства РФ от 06.03.2018 № 101. Изучение острой пероральной токсичности проводили на белых мышах и крысах обоих полов. Мышам и крысам обоего пола вводили препарат без разведения в форме раствора однократно в желудок при помощи внутрижелудочного зонда в дозах: 830, 1245, 2075, 4150, 6225 и 8300 мг/кг. Животным контрольных групп внутрижелудочно вводили 1%-й крахмальный клейстер. До и в течение 14 суток после введения препарата наблюдали за общим состоянием и возможной гибелью. Параметры острой токсичности препарата рассчитывали по методу Миллера и Тейнтера, класс опасности препарата определяли по межгосударственному стандарту. Изучение острой накожной токсичности препарата проводили на 30 беспородных белых крысах-самцах с исходной массой 205-213 г. Опытным животным препарат наносили на кожу в дозах 0,4 мл (1660,0 мг/кг); 1,0 мл (4150,0 мг/кг); 2,0 мл (8300,0 мг/кг) и 3,0 мл (12450,0 мг/кг) однократно.

Изучение раздражающих свойств препарата изучали путем нанесения препарата на кожу крыс в разных дозах. Первичную реакцию кожи оценивали сразу после нанесения, далее через 15 минут; 1; 3; 24; 48 и 72 часа. Учитывали состояние кожи, появление гиперемии, наличие трещин, изъязвлений, кровоизлияний, отечности, появление сухой корки и т.д. Раздражающее действие оценивали в баллах по шкале, указанной в Методических указаниях по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны (1980 г.). Местное раздражающее действие препарата на слизистую

оболочку глаз изучали на 5 морских свинках массой 278–296 г. Одну каплю препарата вносили в конъюнктивальный мешок левого глаза свинок. Правый глаз служил контролем. Сразу после закапывания, через 15 минут, 1 час, 24, 48 и 72 часа учитывали реакцию слизистых оболочек. Далее в течение 7 суток проводили наблюдение за состоянием слизистой оболочки глаз и роговицы.

Изучение субхронической токсичности препарата проводили на беспородных белых крысах самцах, разделенных на две опытные и контрольную группы с исходной массой тела 184–206 г по 10 голов в каждой. Поскольку при исследовании острой кожной токсичности препарата не удалось выявить LD₅₀, то для определения субхронической токсичности были взяты дозы: максимальная терапевтическая и трехкратно увеличенная максимальная терапевтическая доза. Крысы из первой опытной группы получали препарат кожно в максимальной терапевтической дозе 2490 мг/кг; крысы из второй опытной группы получали препарат кожно в дозе 7470 мг/кг. Третья группа - контроль обработаны изопропиловым спиртом. Препарат наносили на кожу в течение 14 суток. На 1, 7 и 14 сутки опыта регистрировали массу тела животных. На 15 и 24 сутки опыта у пяти крыс отбирали пробы крови. Проводили вскрытие для макроскопии и расчета массовых коэффициентов.

Изучение алергизирующих свойств препарата проводили на 50 морских свинках массой 300–320 г. Сенсибилизировали 40 морских свинок путем 20 повторных кожных аппликаций на участки размером 2×2 см в дозе 0,9 мл препарата (близкая к терапевтической дозе). Через 10 суток проводили кожную, внутрикожную, конъюнктивальную и назальную пробы.

Изучение переносимости трехкратно увеличенной максимальной терапевтической и пятикратно увеличенной доз препарата на клинически здоровых кошках и собаках разного возраста, которых разделили на 3 группы по 5 особей с учетом возраста, массы и физиологического статуса животного. Препаратом опрыскивали кожно-шерстный покров животных 8 раз с интервалом 2 дня в следующих дозах: первой опытной группе – 9 мл на 1 кг массы тела; второй опытной группе – 15 мл на 1 кг массы тела; животные третьей группы служили контролем. В период опыта ежедневное наблюдение. Взвешивание животных, измерение температуры тела проводили утром перед кормлением. До применения препарата и через 15 и 30 суток после отбирали пробы крови и мочи. Подсчет форменных элементов крови, определение концентрации гемоглобина, СОЭ, активности щелочной фосфатазы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, концентрации общего белка, а также оценку физико-химических показателей мочи проводили по общепринятым методикам.

Изучение терапевтической эффективности многокомпонентного спрея при энтомозах и акарозах кошек и собак проводили в условиях Подольской опытно-производственной базы ВНИИП – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Исследования терапевтической эффективности препарата проводили в опытных группах, естественно зараженных собак и кошек разного возраста. Животных контрольной группы, естественно зараженные, препарат не применяли. Диагноз ставили с учетом эпизоотологических данных, клинических признаков, а также результатов лабораторных исследований. Терапевтическую эффективность препарата при энтомозах и акарозах контролировали до момента исчезновения симптомов, отсутствия живых паразитов на теле животного, клещей *O. cynotis* в соскобах с внутренней поверхности ушной раковины и содержимого из наружного слухового прохода, а также клещей *S. scabiei* var. *canis*, *N. cati*, *D. canis* в глубоких соскобах, взятых на границе здоровой и пораженной кожи с помощью скальпеля. Интенсивность инвазии при энтомозах определяли согласно методу «квадрата» на участках тела размером 10×10 см, при паразитировании иксодовых клещей – путем

визуального осмотра и подсчета, при отодектозе, саркоптозе, нотоэдрозе и демодекозе – подсчетом клещей в соскобах. В первый день эксперимента проводили взвешивание животных с целью определения дозы препарата. Каждое животное, входящее в исследуемые группы, ранее не использовали в опытах, не подвергали обработке противопаразитарными препаратами. Животным были присвоены индивидуальные номера, содержали в условиях, которые соответствовали зоогигиеническим нормам.

Терапевтическую эффективность при энтомозах изучали на 20 кошках и 20 собаках, естественно зараженных блохами *Ctenocephalides* spp., 20 собаках, естественно зараженных вшами *Linognathus setosus*, 20 кошках, естественно зараженных власоедами *Felicola subrostratus* и 20 собаках, естественно зараженных власоедами *Trichodectes canis*. Препарат применяли наружно, направляя дозатор флакона на кожно-шерстный покров с расстояния 20 - 25 см, обрабатывая все тело животного в дозе 3-6 нажатий на 1 кг массы тела животного. Наблюдение проводили в течение 60 суток после однократного применения препарата, осмотры осуществляли через 24 и 48 часов, 5, 30 и 60 суток после начала эксперимента.

Терапевтическую эффективность при паразитировании иксодовых клещей оценивали на 40 животных: было подобрано 20 кошек и 20 собак, естественно зараженных иксодидами, которых разделили на опытные и контрольные группы по 10 голов в каждой, группы содержали отдельно. Препарат применяли аналогично при энтомозах, а также наносили на клеща и место его прикрепления к коже (одно нажатие на дозатор). Наблюдение проводили в течение 5 суток после однократного применения препарата, осмотры осуществляли через 24 и 48 часов, 3 и 5 суток после начала эксперимента.

Терапевтическую эффективность при поражении животных акариформными клещами оценивали на естественно зараженных клещами животных: 20 кошек и 20 собак, естественно зараженных *Otodectes cynotis*, 20 кошек, естественно зараженных клещами *Notoedres cati*, 20 собак, естественно зараженных *Sarcoptes scabiei* var. *canis*, 20 собак, естественно зараженных *Demodex canis*. При отодектозе очищали наружный слуховой проход от струпьев и корок, препаратом обрабатывали оба уха из расчета 1-2 нажатия на дозатор, после чего складывали ушную раковину вдоль пополам и массировали ее основание. Обработку проводили двукратно с интервалом 7 дней. При саркоптозе, нотоэдрозе и демодекозе препарат наносили на предварительно очищенные от струпьев пораженные участки тела с захватом пограничной здоровой кожи до 1 см, из расчета 3-6 нажатий на 1 кг массы тела животного. Обработку проводили 2 - 4 раза с интервалом 7 дней до клинического выздоровления животного, которое подтверждали двумя отрицательными результатами акарологических исследований. В качестве симптоматической терапии проводили наружные обработки кожи один раз в 2-3 дня 0,05%-ным раствором хлоргексидина биглюконата. Через 7, 14, 21, 28 и 35 суток после начала эксперимента проводили контрольный осмотр и микроскопическое исследование глубоких соскобов кожи.

Изучение профилактической эффективности проводили на клинически здоровых и естественно зараженных животных. При энтомозах были сформированы опытные группы, состоящие из здоровых животных, в боксы к которым размещали собак или кошек, больных энтомозами (контрольные животные) в течение всего времени проведения эксперимента. Животным из опытных групп препарат аналогично при энтомозах, контрольным животным препарат не применяли.

Для изучения профилактической эффективности в отношении иксодовых клещей сем. Ixodidae клинически здоровых животных, свободных от паразитов, разделили на опытную и контрольную группы, которых содержали отдельно. Животным из опытной группы применяли препарат, а животным из контрольной группы препарат не применяли.

Животных из двух групп выгуливали в местах обитания иксодовых клещей в лесопарковой зоне на 1, 29 и 59 сутки эксперимента. После прогулок животных осматривали и фиксировали наличие или отсутствие у них иксодовых клещей.

Наблюдение проводили в течение 60 суток после применения препарата, клинические осмотры осуществляли через 48 часов, на 30 и 60 сутки. Профилактическую эффективность подтверждали отсутствием заражения клинически здоровых животных.

Комиссионное испытание многокомпонентного спрея против эктопаразитозов животных проводили на 16 кошках и 17 собаках, зараженных блохами, на 18 кошках и 15 собаках, зараженных власоедами, 16 собаках, зараженных вшами, на 19 кошках и 20 собаках, зараженных иксодовыми клещами, 16 собаках и 17 кошках, зараженных клещами *O. cynotis*, 15 собаках, зараженных клещами *D. canis*, 14 кошках, зараженных клещами *N. cati*, 14 собаках, зараженных клещами *S. scabiei* var. *canis*. при интенсивности инвазии при ктеноцефалидозе 15–21 экз/жив, при феликолезе и триходектозе 9–17 экз/жив, линогнатозе – 12–16 экз/жив, при иксодидозах 1–5 экз/жив, при демодектозе, саркоптозе и нотоэдрозе 2–7 экз/жив, при отодектозе 2–5 экз/жив. Опытных животных обрабатывали препаратом в терапевтической дозе, животным контрольных групп препарат не назначали. Проводили осмотры через 48, 72 часа, а также микроскопические исследования через 10, 20, 30 и 60 суток.

Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Стьюдента с помощью программы Microsoft Excel 2016. Различия считали статистически значимыми (достоверными) при $*P \leq 0,05$; $**P < 0,01$; $***P < 0,001$. Статистически незначимыми (недостоверными) считали различия при $P > 0,05$. Результаты исследований представляли в следующем формате $M \pm m$, где M – среднее арифметическое и m – ошибка среднего арифметического.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1. Современная эпизоотическая ситуация в отношении эктопаразитозов собак и кошек в условиях мегаполиса Москвы

2.2.1.1. Возрастная динамика зараженности эктопаразитами собак и кошек

При изучении возрастной динамики зараженности собак клещами в г. Москвы установлено, что в среднем 5,1% собак заражены *Demodex canis* с пиком зараженности у собак в возрасте до 4–6 месяцев 9,5%. Взрослые собаки заражены *Sarcoptes canis* (1,2–2,1%) и *Cheyletiella jascuri* (1,2–3,2%) без значительных колебаний зараженности собак разного возраста. Наибольшей (4,2%) оказалась зараженность отодектозом собак в возрасте 4–12 месяцев. С возрастом животных зараженность *O. cynotis* снижалась до 2,1%.

Результаты изучения возрастной динамики зараженности собак паразитическими насекомыми в мегаполисе Москвы показывают, что щенки и молодые собаки до одного года были заражены блохами больше, чем взрослые собаки. Зараженность блохами составила для щенков в возрасте 1–3 месяцев 6,4%, собак в возрасте 4–6 месяцев – 8,5%, 7–12 месяцев – 7,4%. У собак в возрасте 1–3; 4–8 и старше 9 лет зараженность была равной соответственно 5,3; 4,3 и 3,2%. Незначительной была зараженность собак разного возраста *L. setosus* и *T. canis* (от 2,1 до 4,2%). В летний период у 18% собак независимо от возраста обнаруживали иксодовых клещей *Ixodes ricinus*.

Результаты изучения возрастной динамики зараженности кошек паразитическими клещами свидетельствуют о максимальной зараженности отодектозом кошек в возрасте 4–6 месяцев (7,0%). С возрастом кошек их зараженность *O. cynotis* снижалась до 3,5%. Наоборот, зараженность взрослых кошек *N. cati* была выше (3,5%), чем у молодых особей (1,2%). В незначительной степени молодые и взрослые кошки были заражены *D. cati* (1,2–2,3%). Данные по зараженности кошек насекомыми показали максимальную зараженность

блохами в более молодом возрасте, т.е. до года. Взрослые кошки были заражены *C. spp.* на 2,3-3,5%. Незначительно отличалась зараженность котят и взрослых кошек *F. subrostratus*.

Таким образом, возрастная динамика зараженности собак и кошек разными видами эктопаразитов различалась. Как правило, отодектоз, демодекоз и ктеноцефалидоз проявляются в большей степени у щенков и молодых собак до года, а хейлетиоллез, линогнатоз и триходектоз - у собак разного возраста.

2.2.1.2. Сезонная динамика зараженности эктопаразитами собак и кошек

Результаты изучения сезонной динамики зараженности собак клещами свидетельствуют о значительной разнице в уровне зараженности разными видами клещей в разные сезоны года. Так, зараженность собак составила, в среднем, за год *Demodex canis* 5,8%, *Ixodes ricinus* 7-18%, *Otodectes cynotis* 3,7%, *Sarcoptes canis* 1,65% и *Cheyletiella jascuri* 1,9%. Зараженность собак *D. canis* была максимальной в осенне-зимний период (7,4%), а весной и летом снижалась соответственно до 5,3 и 4,2%. Клещей *I. ricinus* обнаруживали на кожно-волосном покрове собак только в теплое время года. Нами не отмечено значительной разницы в разные сезоны года в зараженности собак *O. cynotis*, *S. canis* и *Ch. jascuri*. Сезонная динамика зараженности собак насекомыми разных видов отличалась. Так, блох *C. spp.* обнаруживали зимой у 6,4% собак, а весной и летом у 8,5 и 10,6% собак соответственно. Зараженность собак *L. setosus* составила зимой 3,2%, весной 4,2%, летом 5,3% и осенью 6,4%. Максимальная зараженность собак *T. canis* отмечена в летний период (4,2%), а зимой снижалась до 2,1%. В среднем, в течение года зараженность собак составила *C. spp.* 8,2%, *L. setosus* 4,8% и *T. canis* 3,2%.

Максимальная зараженность разными видами клещей (5,9%) у кошек зарегистрирована нами в летний период, а зимой зараженность кошек *O. cynotis*, *D. cati* снижалась до 3,5%, а *N. cati* до 2,3%. В конце весны и летом обнаруживали клещей *I. ricinus* соответственно у 6,0 и 15,0% кошек. В целом в течение года зараженность кошек составила *O. cynotis* 4,7%, *N. cati* 4,1%, *D. cati* 4,4% и *I. ricinus* 5,25%. Сезонная динамика зараженности кошек паразитическими насекомыми в мегаполисе Москвы указывает на высокую зараженность их в весенне-летний период. Так, блохи *C. spp.* обнаружены зимой у 4,7% кошек, весной у 8,2%, летом у 10,6% и осенью у 7,1% кошек. Вши *F. subrostratus* также в максимальном уровне обнаружены летом (7,1%), а зимой зараженность ими снижалась до 2,3%.

Таким образом, максимальная зараженность кошек насекомыми отмечена в весенне-летний период, что, по-видимому, обусловлено благоприятными условиями для развития и циркуляции этих видов паразитов у кошек.

2.2.2. Токсикологические свойства многокомпонентного спрея

2.2.2.1. Острая токсичность препарата Инсакар Спрей на белых мышах при введении в желудок

В первые сутки после введения препарата случаи гибели мышей отмечали в диапазоне доз 4150,0–8300,0 мг/кг массы тела, в то время как доза 830,0 мг/кг у мышей самцов и доза 1245,0 мг/кг у мышей самок не вызывала гибели животных. ЛД₁₀₀ для мышей самцов и самок составила – 8300,0 мг/кг. При вскрытии павших животных установлены патологоанатомические изменения, характерные для острого отравления: кровенаполнение брыжеечных сосудов, увеличение печени и селезенки, геморрагическое воспаление слизистых желудка и кишечника. Выжившие животные после введения испытуемого препарата в дозах 2075,0–6225,0 мг/кг в течение первых трех суток после введения препарата отказывались от корма и воды. В последующие сутки животные начали потреблять корм и воду, и признаки интоксикации исчезли. У животных

контрольной группы изменений в поведении и состоянии не наблюдали. ЛД₅₀ для мышей самцов составила 4057 (3056,2÷5057,8) мг/кг, для мышей самок – 4855,5 (4088,4÷5622,6) мг/кг. На основании установленного нами показателя ЛД₅₀ согласно ГОСТ 12.1.007-76 препарат относится к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные).

2.2.2.2. Острая токсичность препарата Инсакар Спрей на белых крысах при введении в желудок

В первые сутки после введения препарата гибель крыс отмечали в диапазоне доз 4150,0–8300,0 мг/кг массы тела, доза 1245,0 мг/кг не вызывала гибели крыс. ЛД₁₀₀ для крыс составила 8300,0 мг/кг. Патологоанатомические изменения, установленные при вскрытии павших животных, характерны для острого отравления: кровенаполнение брыжеечных сосудов, увеличение печени и селезенки, геморрагическое воспаление слизистых желудка и кишечника. ЛД₅₀ для крыс самцов составила 4233 (3268,9÷5197,1) мг/кг, для крыс самок – 3486 (2209,9÷4762,1) мг/кг. На основании установленного нами показателя ЛД₅₀ согласно ГОСТ 12.1.007-76 препарат относится к 3 классу опасности.

2.2.2.3. Острая токсичность препарата Инсакар Спрей при нанесении на кожу крыс

При нанесении на кожу крыс препарата в испытанных дозах (1660 – 12450 мг/кг) признаков интоксикации и гибели животных не отмечали в течение 14 суток. Верхняя доза 12450 мг/кг была максимально возможной для нанесения на кожу, и при интерпретации результатов оценки острой накожной токсичности будем ориентироваться на нее. Таким образом, значение ЛД₅₀ будет выше 12450 мг/кг, и согласно ГОСТ 12.1.007-76 препарат относится к 4 классу опасности (вещество малоопасное).

2.2.2.4. Раздражающее действие препарата Инсакар Спрей на кожу крыс и слизистые оболочки морских свинок

При нанесении испытуемого препарата на кожу крыс во всех испытанных дозах (1660; 4150; 8300 и 12450 мг/кг однократно) не было установлено каких-либо характерных признаков раздражения, отека и т.п. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии отрицательного действия препарата на кожу крыс.

У морских свинок при нанесении препарата на слизистые оболочки глаз отмечали сужение глазной щели, гиперемию и слезотечение, которые исчезали через 24 часа. Препарат обладает слабовыраженным раздражающим действием на слизистую оболочку глаза с восстановлением слизистой оболочки до нормы в течение суток.

Таким образом, при однократном нанесении на кожу крыс препарат не обладает раздражающим действием, но оказывает слабовыраженное раздражающее действие на слизистую оболочку глаз морских свинок.

2.2.2.5. Субхроническая токсичность препарата Инсакар Спрей на крысах

В период ежедневного накожного применения препарата в течение 14 суток в максимальной терапевтической дозе (2490 мг/кг) и трехкратно увеличенной максимальной терапевтической дозе (7470 мг/кг) у животных не наблюдали патологических изменений в общем состоянии и поведении, не отмечено существенной разницы показателей процента прироста живой массы крыс опытных групп по сравнению с контрольными аналогами. При вскрытии животных на 15 и 24 сутки опыта не выявлено каких-либо патологических макроскопических изменений органов крыс из опытных групп в сравнении с животными из контрольной группы, коэффициенты всех органов животных на 15 и 24 сутки опыта статистически не отличались от показателей контрольной группы.

Как следует из таблицы 1 показатели морфологической картины крови после применения препарата в течение 2 недель в максимальной терапевтической и трехкратно увеличенной максимальной терапевтической дозе не отличались от данных показателей крыс из контрольной группы.

Таблица 1 – **Морфологические показатели крови крыс на 15 сутки эксперимента (M±m; n = 5)**

Показатели	1 опытная группа (2490 мг/кг)	2 опытная группа (7470 мг/кг)	Контрольная группа
Гемоглобин, г/л	121,8 ± 5,14	121,2 ± 6,27	119,6 ± 4,77
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	7,78 ± 0,19	7,94 ± 0,19	8,04 ± 0,22
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	7,12 ± 0,25	7,10 ± 0,21	6,80 ± 0,25
СОЭ, мм/ч	1,4 ± 0,24	1,2 ± 0,20	1,6 ± 0,24
Гематокрит, %	45,22 ± 0,71	44,02 ± 0,88	44,12 ± 1,04
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	501,0 ± 9,96	501,0 ± 7,77	505,8 ± 9,30
Лейкоцитарная формула, %			
Лимфоциты	68,0 ± 1,92	69,0 ± 2,30	68,6 ± 2,16
Базофилы	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Моноциты	1,4 ± 0,24	1,4 ± 0,40	1,6 ± 0,40
Эозинофилы	1,4 ± 0,51	1,2 ± 0,49	1,2 ± 0,37
Сегментоядерные	29,2 ± 2,06	28,4 ± 2,48	28,6 ± 1,69
Палочкоядерные	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0
Юные	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0

Результаты изучения биохимических показателей крови крыс после кожного нанесения препарата представлены в таблице 2.

Таблица 2 – **Биохимические показатели крови крыс на 15 сутки эксперимента (M±m; n = 5)**

Биохимические показатели	1 опытная группа (2490 мг/кг)	2 опытная группа (7470 мг/кг)	Контрольная группа
Глюкоза, ммоль/л	4,20 ± 0,15	4,22 ± 0,17	4,04 ± 0,13
Белок общий, г/л	67,6 ± 2,62	68,4 ± 2,20	68,2 ± 1,83
Альбумины, г/л	30,2 ± 1,36	29,0 ± 1,58	29,4 ± 1,36
Билирубин общий, мкмоль/л	2,40 ± 0,20	2,28 ± 0,21	2,36 ± 0,17
АЛТ, Ед/л	69,0 ± 2,07	69,6 ± 1,21	70,0 ± 1,95
АСТ, Ед/л	58,6 ± 2,23	58,4 ± 1,72	59,2 ± 2,31
Щелочная фосфатаза, Ед/л	323,8 ± 6,85	321,0 ± 4,09	318,4 ± 5,46
α -Амилаза, Ед/л	559,8 ± 16,25	562,8 ± 19,19	565,0 ± 19,72
Креатинин, мкмоль/л	36,12 ± 1,22	35,18 ± 0,87	35,72 ± 0,78
Мочевина, ммоль/л	6,90 ± 0,22	7,02 ± 0,12	7,02 ± 0,09

Все представленные биохимические показатели у животных опытных и контрольной групп находятся примерно на одном уровне и статистически не достоверны между собой.

Анализируя результаты исследований, можно сделать вывод о том, что не удалось установить токсической и пороговой дозы. Дозы 2490 и 7470 мг/кг являются недействующими (безопасными).

2.2.2.6. Аллергизирующие свойства препарата Инсакар Спрей

В результате оценки аллергизирующих свойств препарата при оценке эпикутанной пробы установлено, что в течение 72 часов после нанесения препарата сенсibilизированным и контрольным животным по характеру кожной реакции обработанные участки не отличались у опытных и контрольных свинок. Отрицательная кожная реакция свидетельствует об отсутствии гиперчувствительности немедленного и замедленного типа как у сенсibilизированных, так и контрольных животных.

После внутрикожной пробы у сенсibilизированных и контрольных свинок на месте инъекции появилось покраснение в виде «пуповки». Покраснение у животных обеих групп на месте введения препарата рассасывалось и постепенно переходило в бледно-розовый оттенок с мелким шелушением эпидермиса в течение 12 часов. По истечении 48 часов на коже сенсibilизированных и контрольных свинок было отмечено легкое шелушение.

Реакция конъюнктивы при закапывании препарата не отличалась у сенсibilизированных и контрольных животных. В течение первого часа отмечали покраснение всей конъюнктивы и склеры, в последующем покраснение переходило в легкую степень. Через 24 и 48 часов не обнаружено изменений слизистой оболочки и склеры глаз животных обеих групп. При назальной пробе отмечали чихание, усиление секреции слизи и незначительную гиперемию слизистой оболочки носа в обеих группах животных. Через 24 и 48 часов никаких отклонений на слизистой оболочке носа не регистрировали.

Таким образом, препарат при 20-ти кратной накожной сенсibilизации не вызывает аллергической активности организма животных.

2.2.3. Переносимость повышенных доз препарата Инсакар Спрей целевыми видами животных

Во всех группах через 15 и 30 суток после начала исследований не установлено статистически значимых отклонений массы и температуры тела, а также изменений морфологических и биохимических показателей опытных и контрольных групп, показатели находились в пределах физиологической нормы для данного вида и возраста животных. В течение эксперимента при ежедневном наблюдении за животными было установлено, что общее состояние опытных и контрольных групп существенно не изменялось: все животные находились в удовлетворительном состоянии, были подвижны, активны, охотно принимали корм и воду, не отмечали отклонений физиологических функций и признаков интоксикации.

При исследовании физико-химических показателей мочи у всех животных до опыта и на протяжении всего эксперимента моча была светло-желтого или желтого цвета, специфического запаха, прозрачная, водянистой консистенции, слабокислой реакции, показатель плотности находился в пределах физиологической нормы для данных видов животных, белок, индикан и ацетоновые тела отсутствовали.

2.2.4. Терапевтическая эффективность препарата Инсакар Спрей при энтомозах кошек и собак

При клинических осмотрах через 48 часов, на 5, 30 и 60 сутки эксперимента установлено, что все животные, однократно обработанные препаратом, были свободны от эктопаразитов: блох, власоедов и вшей.

Таким образом, при ктеноцефалидозе, линогнатозе, триходектозе собак и кошек препарат показал 100%-ную терапевтическую эффективность (табл. 3).

Таблица 3 – Результаты оценки терапевтической эффективности препарата при энтомозах кошек и собак (M±m; n=10)

Группа животных	Количество эктопаразитов при осмотре, экз. на участке кожи площадью 10x10 см					
	До опыта	Через 24 ч	Через 48 ч	Через 5 сут.	Через 30 сут.	Через 60 сут.
Кошки, зараженные блохами <i>Ctenocephalides</i> spp.						
Опытная группа	7,6±1,21	0,5±0,22***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***
Контрольная группа	7,4±1,11	8,7±0,99	9,9±0,66	11,0±0,77	14,1±1,02	17,2±0,70
Собаки, зараженные блохами <i>Ctenocephalides</i> spp.						
Опытная группа	10,3±1,05	0,7±0,26***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***
Контрольная группа	11,4±1,25	11,2±1,04	11,5±1,31	13,1±0,87	16,9±0,97	18,5±0,72
Собаки, зараженные вшами <i>Linognathus setosus</i>						
Опытная группа	10,5±1,12	0,7±0,26***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***
Контрольная группа	11,0±1,16	11,2±0,84	11,9±0,89	13,3±0,83	16,4±0,73	17,9±0,72
Кошки, зараженные власоедами <i>Felicola subrostratus</i>						
Опытная группа	7,6±0,92	0,3±0,15***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***
Контрольная группа	7,7±1,03	7,6±0,76	8,1±0,95	9,7±0,90	12,2±0,87	14,1±0,90
Собаки, зараженные власоедами <i>Trichodectes canis</i>						
Опытная группа	14,9±1,15	0,8±0,25***	0±0***	0±0***	0±0***	0±0***
Контрольная группа	13,8±1,30	12,7±1,10	13,6±1,18	15,4±1,37	17,8±1,23	19,4±1,20

Примечание: здесь и далее *** - P<0,001; ** - P<0,01; * - P≤0,05

2.2.5. Терапевтическая эффективность многокомпонентного спрея при паразитировании иксодовых клещей сем. Ixodidae у кошек и собак

При осмотре животных из опытной группы через 24 часа после однократного применения препарата обнаружены единичные особи мертвых клещей, которые легко удалялись при извлечении их пинцетом. При дальнейшем наблюдении за животными через 48 часов, 3 и 5 суток все животные из опытных групп были свободны от эктопаразитов. У животных из контрольной группы напитавшихся клещей обнаруживали на протяжении всего периода эксперимента.

2.2.6. Терапевтическая эффективность препарата Инсакар Спрей при паразитировании некоторых акариформных клещей у кошек и собак

При осмотре кошек и собак из опытной группы, зараженных *O. cynotis*, на 7 сутки отмечено уменьшение зуда и воспаления кожи в области ушных раковин, при микроскопировании соскобов из ушных раковин - обнаруживали единичные особи клещей *O. cynotis*; на 14 и 21 сутки - клещи отсутствовали.

У кошек из опытной группы с диагнозом нотоэдроз при осмотре на 7 сутки было отмечено угасание клинических признаков, а также снижение их степени выраженности, заживление пораженных участков кожи и расчесов, появление новой шерсти в местах алопеции, при микроскопировании соскобов – обнаруживали единичных клещей *N. cati*. При микроскопировании соскобов на 28 и 35 сутки исследования – клещи не обнаружены.

У животных, зараженных клещами *S. scabiei* var. *canis*, из опытной группы через 7 суток наблюдали начало заживления расчесов и струпьев, при микроскопировании соскобов – обнаруживали единичных клещей *S. scabiei* var. *canis*. При микроскопировании соскобов на 14 и 21 сутки у некоторых животных обнаруживали единичные особи клещей. При микроскопировании соскобов у животных из опытной группы на 28 и 35 сутки исследования – клещи не обнаружены.

При осмотре через 7 суток собак, зараженных *D. canis*, из опытной группы наблюдали начало заживления расчесов и струпьев, при микроскопировании соскобов – обнаруживали единичных клещей. Собакам из опытной группы, у которых на 14 сутки эксперимента отмечали в соскобах единичные экземпляры клещей, лечение продолжали. При микроскопировании соскобов на 21 сутки исследования у 3 собак отмечены единичные клещи *D. canis*, поэтому лечение продолжали. На 28 и 35 сутки исследования при микроскопировании соскобов у животных из опытной группы – акарологические исследования были отрицательными.

У животных с отодектозом, нотоэдрозом, саркоптозом и демодекозом из контрольных групп интенсивность инвазии сохранялась на протяжении всего периода эксперимента, при этом клинические признаки заболеваний прогрессировали.

Таким образом, результаты исследований показали, что препарат Инсакар Спрей, применяемый двукратно с интервалом 7 дней при отодектозе и 2-4 раза с интервалом 7 дней при нотоэдрозе, саркоптозе и демодекозе при разных формах заболевания у собак и кошек, обладает высокой терапевтической эффективностью.

Результаты оценки эффективности препарата при поражении животных акариформными клещами изложены в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты оценки терапевтической эффективности препарата при паразитировании акариформных клещей у кошек и собак ($M \pm m$; $n=10$)

Группа животных	Количество эктопаразитов при лабораторном исследовании соскоба с внутренней поверхности ушной раковины/соскоба кожи, экз.					
	До опыта	Через 7 сут.	Через 14 сут.	Через 21 сут.	Через 28 сут.	Через 35 сут.
Кошки, зараженные клещами <i>Otodectes cynotis</i>						
Опытная группа	9,5±0,89	1,6±0,27***	0±0***	0±0***	–	-
Контрольная группа	8,3±0,98	9,7±0,70	11,4±1,05	13,3±0,91	–	-
Собаки, зараженные клещами <i>Otodectes cynotis</i>						
Опытная группа	8,7±0,97	1,8±0,20***	0±0***	0±0***	–	-
Контрольная группа	8,9±0,82	10,5±0,93	12,1±0,95	13,6±0,85	–	-
Кошки, зараженные клещами <i>Notoedres cati</i>						
Опытная группа	9,6±0,93	2,0±0,30***	1,1±0,31***	0,4±0,27***	0±0***	0±0***
Контрольная группа	10,6±0,91	12,0±0,91	13,1±0,84	14,7±0,84	15,9±0,72	17,2±0,68
Собаки, зараженные <i>Sarcoptes scabiei</i> var. <i>canis</i>						
Опытная группа	9,4±1,00	2,4±0,31***	1,2±0,36***	0,4±0,22***	0±0***	0±0***
Контрольная	9,4±0,92	10,4±0,96	11,5±0,93	12,7±0,93	14,3±0,84	15,9±0,91

группа						
Собаки, зараженные клещами <i>Demodex canis</i>						
Опытная группа	9,3±0,94	2,0±0,26***	1,1±0,35***	0,4±0,22***	0±0***	0±0***
Контрольная группа	9,7±1,03	10,4±1,05	12,0±1,13	13,5±1,01	14,9±0,91	16,2±0,85

2.2.7. Профилактическая эффективность препарата Инсакар спрей в отношении некоторых возбудителей эктопаразитозов кошек и собак

В опыте по определению профилактической эффективности препарата в отношении иксодовых клещей сем. Ixodidae на собаках и кошках при осмотре животных из опытных групп в течение всего эксперимента не обнаруживали на кожно-шерстном покрове иксодовых клещей или присосавшихся их к коже животных. У животных из контрольной группы обнаруживали присосавшихся к коже иксодовых клещей на всех сроках исследования в течение 60 суток.

В эксперименте по определению профилактической эффективности в отношении возбудителей ктеноцефалидоза и триходектоза при осмотре кожно-шерстного покрова собак и кошек из опытных групп через 24 часа после обработки исследуемым препаратом и контакта с зараженными животными из контрольной группы – отмечены единичные подвижные имаго *Stenocephalides* spp., *Felicola subrostratus* и *Trichodectes canis*. При дальнейшем наблюдении за животными через 48 часов, на 30 и 60 сутки после применения препарата установлено, что все обработанные животные были свободны от эктопаразитов, что подтверждено клиническими исследованиями.

Таким образом, установлена высокая профилактическая эффективность исследуемого препарата, применяемого однократно, в отношении некоторых возбудителей эктопаразитозов животных в течение 60 суток.

2.2.8. Комиссионные испытания по эффективности препарата Инсакар спрей при эктопаразитозах животных

При осмотрах кожно-шерстного покрова опытных животных, зараженных энтомодами и иксодидозами через 48 часов после обработки препаратом – подвижных эктопаразитов не обнаруживали; у 2-х собак – были обнаружены прикрепленные мертвые иксодовые клещи, которых вытащили пинцетом. У контрольных животных регистрировали подвижных особей блох, вшей и власоедов, а также напивавшихся иксодовых клещей.

При осмотре опытных животных, зараженных демодектозом, саркоптозом, нотоэдрозом и отодектозом через 10 суток после обработок было отмечено уменьшение зуда, гиперемии кожи в области поражения, при микроскопии соскобов кожи с пораженных мест – обнаруживали небольшое количество погибших клещей *D. canis*, *S. canis*, *N. cati*, *O. cynotis*. На 20-е сутки после начала исследований отмечено угасание клинических признаков заболеваний, при микроскопировании соскобов – обнаружены единичные мертвые клещи *D. canis*, *S. canis*, *N. cati*, *O. cynotis*. При осмотре всех животных на 30-е и 60-е сутки – отмечено восстановление шерстного покрова в области поражения, отсутствие зуда и гиперемии кожи. При микроскопировании соскобов кожи с пораженных участков установлено отсутствие клещей.

Таким образом, установлена 100%-ная терапевтическая эффективность препарата в отношении энтомозов и акарозов плотоядных животных, а также профилактическая эффективность в течение 60 суток (2 месяцев).

ОБСУЖДЕНИЕ

Дано обсуждение результатов собственных исследований и данных литературы по сезонной и возрастной динамике зараженности собак и кошек эктопаразитами в условиях мегаполиса Москвы. Представлены данные исследований по изучению токсических свойств, эффективности, переносимости нового комбинированного инсектоакарицидного препарата на основе флуметрина, пирипроксифена и моксидектина в форме спрея для наружного применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении возрастной динамики зараженности собак и кошек эктопаразитами в условиях мегаполиса Москвы было установлено, что, отодектоз, демодектоз и ктеноцефалидоз регистрировали в большей степени у щенков, котят и молодых собак, кошек до года, а хейлетиоллез, линогнатоз и триходектоз собак и нотоэдроз, триходектоз и феликолез у кошек – разного возраста. В летний период у 21–25% кошек и собак независимо от возраста обнаруживали иксодовых клещей *Ixodes ricinus*. Нами не отмечено значительной разницы в разные сезоны года в зараженности собак *O. cynotis*, *S. canis* и *Ch. jascuri*. Зараженность собак *D. canis* была максимальной в осенне-зимний период (7,4%). Отмечена высокая зараженность кошек энтомозами в весенне-летний период.

В целях терапии и профилактики эктопаразитозов плотоядных животных был разработан новый безопасный и эффективный противопаразитарный препарат в форме спрея дозированного на основе комбинации действующих веществ флуметрина, моксидектина и пирипроксифена с пролонгированным действием до 2-х месяцев после однократного применения.

В результате проведенных исследований токсикологических свойств препарата изучены параметры острой пероральной токсичности на белых крысах и белых мышках обоих полов и установлено, что LD₅₀ спрея при однократном пероральном введении мышам самцам составляет 4057 мг/кг, мышам самкам – 4855,5 мг/кг, крысам самцам – 4233 мг/кг, крысам самкам – 3486 мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации, препарат относится к 3 классу опасности – вещества умеренно опасные (ГОСТ 12.1.007-76). При изучении острой кожной токсичности на основании установленного показателя LD₅₀ (более 12450 мг/кг) и ГОСТ 12.1.007-76 препарат относится к 4 классу опасности (вещество малоопасное). При изучении субхронической токсичности на крысах токсической и пороговой дозы не установлено, дозы 2490 и 7470 мг/кг являются недействующими (безопасными) дозами.

В результате проведения опыта по изучению алергизирующих свойств и раздражающего действия многокомпонентного препарата было отмечено, что препарат не вызывает сенсибилизации организма морских свинок.

При изучении переносимости повышенных доз препарата было установлено, что препарат при применении кошкам и собакам разных возрастных групп восемь раз с интервалом 48 часов в трехкратно увеличенной максимальной терапевтической дозе не вызывал отрицательного влияния на общее состояние животных, их физиологический статус и поведение. При применении препарата восемь раз с интервалом 48 часов в пятикратно увеличенной максимальной терапевтической дозе у одной собаки и одной кошки отмечали угнетение, которое самопроизвольно исчезало в течение суток без применения симптоматических лекарственных средств. У всех животных из опытных групп не отмечено статистически значимых (достоверных) изменений морфологических и биохимических показателей крови, физико-химических показателей мочи на 15 и 30 сутки эксперимента по сравнению с контролем.

Изучена и доказана высокая терапевтическая и профилактическая эффективность препарата при эктопаразитарных заболеваниях собак и кошек, вызванных паразитированием блох (*Ctenocephalides* spp.), вшей (*Linognathus* s.), власоедов (*Trichodectes* c., *Felicola* s.), иксодовых клещей сем. Ixodidae, саркоптоидных (чесоточных) клещей (*Sarcoptes* spp., *Notoedres* c.), псороптоидных клещей (*Otodectes* c.) и демодекозных клещей (*Demodex* c.), в терапевтической дозе при следующем содержании действующих веществ: флуметрин – 0,4%, пирипроксифен – 0,2% и моксидектин – 0,1%. При комиссионном испытании установлена 100%-ная терапевтическая эффективность препарата в отношении энтомозов и акарозов плотоядных животных, а также профилактическая эффективность в течение 60 суток. Во время применения препарата побочных эффектов или отрицательного воздействия на организм животных не было отмечено.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Разработан и предложен для ветеринарной практики новый безопасный и эффективный комбинированный инсектоакарицидный лекарственный препарат в форме спрея, дозированного для мелких домашних животных (собак и кошек) на основе флуметрина, пирипроксифена и моксидектина для борьбы с их эктопаразитами.

Доказана безопасность и эффективность многокомпонентного спрея при применении животным в терапевтических и профилактических целях для защиты от паразитарных заболеваний, а именно ктеноцефалидоза, триходектоза, линогнатоza, нотоэдроза, саркоптоза, отодектоза, демодекоза и при паразитировании иксодовых клещей.

Предложен проект инструкции по ветеринарному применению лекарственного препарата для ветеринарного применения Инсакар спрей. Данный препарат рекомендован к государственной регистрации.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

Настоящее исследование создает перспективу для ежегодного мониторинга эпизоотической ситуации эктопаразитозов животных в условиях города, перспективу для разработки фармакологических композиций на основе нашей комбинации действующих веществ в новых препаративных формах, для определения оптимальных сроков применения препаратов при различных эктопаразитах на домашних, экзотических и диких видах животных, а также для проведения пострегистрационных испытаний.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные в ходе проведенного диссертационного исследования данные могут быть применены в ветеринарии, а именно для лечения и профилактики энтомозов (ктеноцефалидоза, линогнатоza, триходектоза), акарозов (демодекоза, отодектоза, саркоптоза, нотоэдроза и при паразитировании иксодовых клещей) собак и кошек.

Установленная нами безопасность, терапевтическая и профилактическая эффективность многокомпонентного спрея на основе флуметрина, пирипроксифена и моксидектина дает основания для рекомендации к дальнейшей государственной регистрации его в качестве лекарственного препарата для ветеринарного применения, применяемого для борьбы с эктопаразитами мелких домашних животных.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ

1. **Девятьярова С.Б.** Современная ситуация по эктопаразитам собак в Московском мегаполисе / С.Б. Девятьярова // Российский паразитологический журнал. – 2023. – Т. 17, Вып. 2. – С. 224-228.
2. **Девятьярова С.Б.** Сезонная и возрастная динамика зараженности кошек эктопаразитами в мегаполисе Москвы // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 4. С. 474-478.
3. Арисов М.В., **Девятьярова С.Б.** Эффективность противопаразитарного препарата в форме спрея на основе флуметрина, моксидектина и пирипроксифена при акарозах собак // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 4. С. 521-526.
4. **Девятьярова С. Б.** Применение препарата в форме спрея на основе флуметрина, моксидектина и пирипроксифена при энтомозах у мелких домашних животных // Российский паразитологический журнал. 2024. Т. 18. № 2. С. 196-201.
5. **Девятьярова С. Б.** Применение препарата в форме спрея на основе флуметрина, моксидектина и пирипроксифена при паразитировании иксодовых и акариформных клещей на собаках и кошках // Российский паразитологический журнал. 2024. Т. 18. № 2. С. 202-209.

Публикации в других научных изданиях

6. **Девятьярова С.Б.** Параметры острой пероральной токсичности комбинированного противопаразитарного препарата в форме спрея / С.Б. Девятьярова, М.В. Арисов // Матер. докл. междунар. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – Москва, 2022. – Вып. 23. – С. 161–166.
7. **Девятьярова С.Б.** Эффективность противопаразитарного препарата в форме спрея на основе фипронила, моксидектина и пирипроксифена при энтомозах плотоядных животных // Матер. докл. междунар. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – Москва, 2022. – Вып. 23. – С. 167–172.

Патенты и свидетельства РФ на изобретения

8. Противопаразитарное средство для лечения и профилактики плотоядных животных при экто- и эндопаразитозах. М.В. Арисов, **С.Б. Девятьярова**, Г.Б. Арисова, И.А. Степанова / Патент на изобретение № 2793463. Бюл. ФИПС № 10 от 04.04.2023.