

УДК 619:615.015.38

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-3-75-81

## Оценка субхронической токсичности комплексного препарата для собак и кошек «Инспектор Квадро» при накожном применении

Ирина Анатольевна Степанова, Виталий Викторович Артемов,  
Гульнора Бакитовна Арисова, Ирина Петровна Белых

Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: director@vniigis.ru

Поступила в редакцию: 19.04.2019; принята в печать: 20.05.2019

### Аннотация

**Цель исследований:** провести оценку субхронической токсичности комплексного препарата для собак и кошек «Инспектор Квадро» при накожном применении.

**Материалы и методы.** Опыт проводили на 40 крысах-самцах исходной массой тела 220–240 г. Животных разделили на 4 равноценные группы по 10 крыс в каждой. Препарат наносили ежедневно в течение 7 сут на выстриженный участок кожи в области спины в дозах 1080; 540 и 216 мг/кг. В период опыта наблюдали за общим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, приемом корма и воды, видимыми физиологическими функциями, состоянием шерстного покрова и кожи в месте нанесения препарата с целью оценки раздражающего действия. На первые сутки и через 10 сут после последнего применения препарата животных подвергали эвтаназии и отбирали пробы крови для определения гематологических и биохимических показателей, проводили макроскопическое исследование органов, оценивали функциональное состояние центральной нервной системы.

**Результаты и обсуждение.** Ежедневные аппликации на кожу препарата в тестируемых дозах не привели к изменению общего состояния и поведения крыс. Опытные животные в норме принимали корм и воду, адекватно реагировали на внешние раздражители. Однако, зафиксированные изменения некоторых показателей свидетельствуют о повреждении гепатоцитов и указывают на недостаточность функции печени. Учитывая повышенную относительную массу печени животных первой опытной группы и изменение биохимических показателей, можно сделать вывод о выраженном гепатотоксическом действии препарата в дозе 1080 мг/кг при накожном применении в течение 7 сут. Соответственно, доза 1080 мг/кг является токсичной, дозы 540 и 216 мг/кг – пороговыми.

**Ключевые слова:** «Инспектор Квадро», фипронил, празиквантел, моксидектин, пирипроксифен, субхроническая токсичность, белые крысы.

**Для цитирования:** Степанова И. А., Артемов В. В., Арисова Г. Б., Белых И. П. Оценка субхронической токсичности комплексного препарата для собак и кошек «Инспектор Квадро» при накожном применении // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 3. С. 75–81.

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-3-75-81

© Степанова И. А., Артемов В. В., Арисова Г. Б., Белых И. П.

# Evaluation of the Subchronic Toxicity of the Complex Preparation for Dogs and Cats "Inspector Kvadro" for Cutaneous Use

Irina A. Stepanova, Vitaliy V. Artemov, Gulnara B. Arisova, Irina P. Belykh

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: director@vniigis.ru

Received on: 19.04.2019; accepted for printing on: 20.05.2019

## Abstract

**The purpose of the research** is to assess the subchronic toxicity of the complex drug for dogs and cats "Inspector Kvadro" for cutaneous use.

**Materials and methods.** The experiment was carried out on 40 male rats with an initial body weight of 220–240 g. The animals were divided into 4 equivalent groups of 10 rats each. The drug was applied daily for 7 days on a clipped skin in the back at doses of 1080; 540 and 216 mg/kg. During the experiment, we observed the general condition and behavior of animals, possible death, intake of food and water, visible physiological functions, the condition of the coat and skin at the site of application of the drug in order to evaluate the irritating effect. On the first day and 10 days after the last use of the drug, the animals were euthanized and blood samples were taken to determine hematological and biochemical parameters, a macroscopic examination of the organs was carried out, and the functional state of the central nervous system was evaluated.

**Results and discussion.** Daily application on the skin of the drug in test doses did not lead to a change in the general condition and behavior of rats. Experienced animals normally took food and water, adequately responded to external stimuli. However, the recorded changes in some indicators indicate damage to the hepatocytes and indicate insufficient liver function. Given the increased relative liver mass of the animals of the first experimental group and the change in biochemical parameters, we can conclude that the drug has a pronounced hepatotoxic effect at a dose of 1080 mg/kg for cutaneous use for 7 days. Accordingly, the dose of 1080 mg/kg is toxic, the doses of 540 and 216 mg/kg are threshold.

**Keywords:** "Inspector Kvadro", fipronil, praziquantel, moxidectin, pyriproxifen, subchronic toxicity, white rats.

**For citation:** Stepanova I. A., Artemov V. V., Arisova G. B., Belykh I. P. Evaluation of the subchronic toxicity of the complex preparation for dogs and cats "Inspector Kvadro" for cutaneous use. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (3): 75–81. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-3-75-81

## Введение

Для надежной профилактики и успешного лечения паразитарных болезней необходима разработка новых безопасных и эффективных препаратов на основе комплекса инсектоакарицидов. Перед проведением клинических исследований эффективности, при изучении токсикологических свойств комплексных противопаразитарных препаратов необходимо проведение опытов по определению подострой (субхронической) токсичности. В результате изучения влияния повышенных доз препаратов на организм животных отмечают его влияние на общее состояние крыс, их поведение, морфологические и биохимические показатели крови, урологические показатели [2, 3].

Целью «хронических» токсикологических экспериментов является характеристика степени повреждающего действия фармакологического вещества при его длительном введении, выявление наиболее чувствительных органов и систем организма, а также исследование степени обратимости вызываемых им повреждений. Продолжительность введения фармакологического вещества при изучении хронической токсичности зависит от предполагаемой длительности при применении в клинике [4].

Согласно результатам ранее проведенных исследований, при изучении острой токсичности комплексного противопаразитарного препарата на основе фипронила, моксидектина и пирипроксифена

при нанесении на кожу крыс гибели животных не регистрировали в течение всего времени наблюдения, но отмечали угнетенное состояние животных в течение трех суток [1]. При изучении накожной токсичности препарата на основе фипронила, пирипроксифена, этофенпрокса на белых крысах за 14 сут наблюдений признаков интоксикации и гибели животных зарегистрировано не было [5].

В токсикологическом исследовании в качестве объекта использовали опытный образец препарата «Инспектор Квадро» на основе фипронила, празиквантела, пирипроксифена и моксидектина.

Фипронил – инсектоакарицид группы фенилпиразолов; механизм его действия заключается в блокировании ГАМК-зависимых рецепторов членистоногих, нарушении передачи нервных импульсов и деятельности нервной системы, что приводит к параличу и гибели эктопаразитов.

Празиквантел – соединение группы пиразинизохинолинов; обладает выраженным действием против половозрелых и неполовозрелых цестод. Механизм его действия основан на индуцировании распада тегумента и ингибировании фумаратредуктазы, стойкой депполяризации мышечных клеток гельминта, нарушении энергетического обмена, что вызывает паралич и гибель цестод и способствует их выведению из желудочно-кишечного тракта.

Моксидектин – полусинтетическое соединение группы милбемицинов (макроциклические лактоны), оказывая стимулирующее действие на выделение гамма-аминомасляной кислоты и связываясь с постсинаптическими рецепторами, вызывает нарушение мышечной иннервации, паралич и гибель эктопаразитов и нематод.

Пирипроксифен, нарушая гормональный баланс членистоногих, вызывает аномалии развития и стерилизацию имаго. Механизм действия пирипроксифена заключается в нарушении процессов синтеза хитина и линьки личинок, препятствует развитию полноценных куколок и вызывает гибель насекомых на преимагинальных стадиях развития, что приводит к прекращению воспроизводства популяции эктопаразитов.

Цель работы – провести оценку субхронической токсичности препарата «Инспектор Квадро» при накожном нанесении на кожу белых крыс.

### Материалы и методы

Опыт проводили на 40 крысах-самцах исходной массой тела 220–240 г. Животных разделили на 4 равноценные группы по 10 крыс в каждой.

Препарат «Инспектор Квадро» наносили ежедневно в течение 7 сут на выстриженный участок кожи в области спины крысам первой, второй и третьей групп в дозах соответственно 1/10; 1/20

и 1/50 от максимально возможной для накожного нанесения дозы (1080; 540 и 216 мг/кг от ЛД<sub>50</sub> >10 800 мг/кг). Крысам четвертой группы препарат не применяли и они служили контролем. Для нанесения «Инспектора Квадро» использовали 1-канальный механический дозатор с варьруемыми объемами дозирования 10–100 мкл.

В течение всего опыта наблюдали за общим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, приемом корма и воды, видимыми физиологическими функциями, состоянием шерстного покрова и кожи в месте нанесения препарата с целью оценки раздражающего действия. Кроме этого, ежедневно у крыс регистрировали массу тела.

На первые сутки после последнего введения препарата 1/2 часть животных из каждой группы подвергали эвтаназии и отбирали пробы крови (в пробирки с антикоагулянтом и без) для определения гематологических и биохимических показателей. Через 10 сут после последнего нанесения препарата подвергали эвтаназии оставшуюся часть животных и также отбирали пробы крови для выявления обратимости процессов после многократного накожного нанесения препарата.

Основные показатели периферической крови крыс определяли на гематологическом анализаторе, лейкоцитарную формулу – общепринятым методом. При подсчете лейкоцитарной формулы мазки крови окрашивали по Романовскому-Гимзе с использованием набора для фиксации и окраски препаратов для гематологических и цитологических исследований. Окрашенные мазки исследовали под микроскопом. Биохимические показатели крови определяли на анализаторе. Помимо изучения показателей крови проводили макроскопическое исследование органов (печени, легких, почек, сердца, селезенки). Пробы органов отбирали у всех крыс каждой группы; определяли массу органов и рассчитывали массовые коэффициенты. Функциональное состояние центральной нервной системы оценивали по визуальным наблюдениям за двигательной активностью и реакциям на внешние раздражители.

Вычисление относительной массы каждого органа (S, %) проводили по формуле:

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

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

Статистическую обработку данных проводили в два этапа. На первом этапе проводили проверку гипотезы о равенстве дисперсий контрольной выборки и каждой из тестовых выборок (критерий Фишера, 0,05 пороговая вероятность). Далее проверяли гипотезу о равенстве средних значений выборок (критерий Стьюдента, приближение Крамера-Уэлча, 0,05 пороговая вероятность).

## Результаты и обсуждение

Установлено, что ежедневные аппликации на кожу препарата в тестируемых дозах не привели к изменению общего состояния и поведения крыс. Опытные животные в норме принимали корм и воду, адекватно реагировали на внешние раздражители.

В табл. 1 приведены результаты мониторинга динамики прироста массы тела крыс опытных групп в сравнении с контролем, свидетельствующие о том, что нанесение препарата не отразилось статистически значимым образом на текущих и конечных значениях привесов. Кроме того, процент к исходной массе тела не претерпел достоверных изменений по сравнению с контрольными значениями.

Относительная масса каждого органа после применения препарата приведена в табл. 2.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, нанесение препарата «Инспектор Квадро» в течение 7 сут привело к увеличению относительной массы печени у животных, получавших все тестируемые дозы. Кроме того, масса сердца у крыс, получивших препарат в дозе 1080 мг/кг, была снижена по сравнению с другими группами. Массовые коэффициенты остальных органов животных опытных групп были сравнимы с контрольными значениями.

По результатам макроскопического исследования внутренних органов животных различий между группами не было установлено. В связи с этим, данные вскрытия крыс приведены как «средние» для всех групп. При наруж-

ном осмотре крыс выделений из естественных отверстий не обнаружено; шерсть блестящая, без очагов аллопеции, зубы сохранены, видимые слизистые оболочки бледно-розовые, блестящие, деформации или отека конечностей не выявлено. Развитие наружных половых органов соответствует физиологической норме.

При вскрытии отмечено, что грудная и брюшная полости не содержали выпота; положение внутренних органов грудной и брюшной полостей анатомически правильные, париетальный и висцеральный листки плевры и брюшины тонкие, блестящие, гладкие.

При макроскопическом исследовании печени, легких, почек, сердца, селезенки и кожного покрова после нанесения препарата крысам в трех испытанных дозах отмечены следующие характеристики внутренних органов.

**Печень.** В дозах 1080, 540 и 216 мг/кг изменений в строении органа не обнаружено. Форма и величина печени соответствуют норме. Поверхность печени гладкая, однородной темно-красной окраски, капсула тонкая, прозрачная. Ткань печени на разрезе полнокровная, умеренно плотная.

**Легкие.** Во всех дозах строение органа соответствовало норме. Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен, слизистая оболочка блестящая, гладкая, бледного цвета. Легкие воздушные, без уплотнений на ощупь, бледно-розовой окраски.

Таблица 1

**Динамика прироста массы тела у крыс, получавших «Инспектор Квадро» в трех дозах в течение 7 сут (n = 10)**

Сутки	Масса крыс контрольной группы, г	Масса крыс (г), получавших препарат в дозах, мг/кг		
		1080	540	216
1	222,60 ± 8,69	231,20 ± 6,17	229,90 ± 11,12	229,10 ± 4,85
3	236,10 ± 16,10	249,30 ± 15,59	241,10 ± 12,71	250,30 ± 9,20
7	242,50 ± 11,39	251,10 ± 10,78	255,50 ± 15,12	253,9 ± 4,85
% к исходной массе	110,60 ± 6,37	108,66 ± 4,57	111,71 ± 9,46	113,81 ± 3,77

Таблица 2

**Влияние препарата на относительную массу основных органов крыс (n = 5)**

Орган	Масса органа крыс контрольной группы, г	Масса органа (г) после применения препарата в дозах, мг/кг		
		1080	540	216
Печень	2,96 ± 0,10	3,68 ± 0,40*	3,73 ± 0,28*	3,44 ± 0,18*
Почки	0,66 ± 0,04	0,64 ± 0,06	0,66 ± 0,04	0,62 ± 0,04
Селезенка	0,34 ± 0,05	0,32 ± 0,09	0,31 ± 0,1	0,35 ± 0,19
Легкие	0,59 ± 0,23	0,56 ± 0,13	0,61 ± 0,11	0,57 ± 0,15
Сердце	0,41 ± 0,05	0,35 ± 0,04*	0,37 ± 0,08	0,37 ± 0,02

Примечание: \* – здесь и далее  $P \leq 0,05$ .

**Почки.** Во всех дозах изменения отсутствовали. Величина и форма почек не изменились. Поверхность почек коричневатого цвета, гладкая, капсула тонкая, прозрачная, легко снимаемая. На разрезе органа хорошо различимы корковое и мозговое вещество.

**Сердце.** Во всех дозах строение органа соответствовало норме. Хорошо видны протоки артериальных и венозных вен. Величина и форма сердца контрольных крыс не отличалась от опытных. В правом и левом желудочках содержится незначительное количество темной жидкой крови. Клапаны сердца тонкие, блестящие, гладкие. Сердечная мышца на разрезе однородной вишнево-коричневатой окраски, умеренно плотная.

**Селезенка.** Обычной формы, темно-вишневого цвета, умеренно плотной консистенции. Поверхность органа гладкая, капсула тонкая. На разрезе на темно-красном фоне

селезенки видны мелкие сероватого цвета фолликулы.

**Кожа.** У всех животных не было отмечено каких-либо патологических изменений (отек, гиперемия, язва, сыпь).

Результаты определения морфогематологических показателей обобщены в табл. 3.

Как видно из таблицы 3, длительное нанесение препарата «Инспектор Квадро» привело к увеличению содержания гематокрита у животных всех опытных групп. Остальные морфологические показатели не претерпели статистически достоверных отличий в сравнении со значениями крыс контрольной группы. В лейкоцитарной формуле также не было отмечено каких-либо отличий по группам.

В табл. 4 приведены результаты определения биохимических показателей сыворотки крови после многократного нанесения «Инспектора Квадро».

Таблица 3

**Влияние на морфогематологические показатели крови крыс препарата при нахождении в течение 7 сут в трех дозах (n = 5)**

Показатель	Значение показателя у крыс контрольной группы	Значение показателя после применения препарата в дозах, мг/кг		
		1080	540	216
Гематокрит, %	44,12 ± 1,49	46,90 ± 2,05*	46,40 ± 2,05*	46,76 ± 1,42*
Гемоглобин, г/л	149,00 ± 8,91	153,40 ± 4,86	151,60 ± 6,6	152,40 ± 3,35
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л	8,17 ± 0,37	8,06 ± 1,16	8,28 ± 0,84	8,55 ± 0,29
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	12,92 ± 7,45	9,42 ± 1,77	8,40 ± 2,10	10,80 ± 1,88
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	873,40 ± 155,84	917,60 ± 58,02	853,80 ± 104,98	913,40 ± 132,77
Лейкограмма, %				
Палочкоядерные нейтрофилы	1,20 ± 2,04	0	0,80 ± 0,56	0,20 ± 0,56
Сегментоядерные нейтрофилы	17,60 ± 8,54	23,20 ± 3,55	17,40 ± 2,04	18,20 ± 9,01
Эозинофилы	1,00 ± 1,24	0,20 ± 0,56	1,00 ± 0,88	1,40 ± 2,72
Моноциты	7,60 ± 9,84	4,20 ± 2,96	6,00 ± 1,96	3,80 ± 3,21
Лимфоциты	72,60 ± 18,43	72,40 ± 5,8	74,80 ± 3,96	76,40 ± 12,15

Таблица 4

**Влияние препарата на биохимические показатели крови крыс (n = 5)**

Показатель	Значение показателя у крыс контрольной группы	Значение показателя после применения препарата в дозах, мг/кг		
			540	216
Билирубин общий, мкмоль/л	4,24 ± 1,16	3,70 ± 0,98	3,40 ± 0,25	4,52 ± 3,53
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,34 ± 0,32	0,46 ± 0,57	0,72 ± 0,58	0,50 ± 0,91
АСТ, Ед/л	178,00 ± 36,92	126,40 ± 36,88*	153,00 ± 30,49	144,8 ± 26,04
АЛТ, Ед/л	47,20 ± 13,24	53,60 ± 15,74	49,20 ± 8,39	36,20 ± 21,14
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	873,40 ± 155,84	917,60 ± 58,02	853,80 ± 104,98	913,40 ± 132,77

Окончание таблицы 4

Показатель	Значение показателя у крыс контрольной группы	Значение показателя после применения препарата в дозах, мг/кг		
			540	216
Мочевина, ммоль/л	5,98 ± 1,49	7,50 ± 1,43	7,64 ± 2,30	6,92 ± 0,84
Креатинин, мкмоль/л	52,20 ± 4,42	56,20 ± 5,3	52,0 ± 7,9	53,60 ± 7,11
Общий белок, г/л	71,0 ± 2,32	70,80 ± 3,76	74,60 ± 3,98	72,80 ± 4,76
Щелочная фосфатаза, Ед/л	232,60 ± 57,60	163,40 ± 30,49*	199,60 ± 33,68	183,20 ± 34,81
Альфа-Амилаза, общая, Ед/л	488,00 ± 107,54	497,60 ± 78,52	582,60 ± 92,85	636,00 ± 156,67
Глюкоза, ммоль/л	3,42 ± 1,05	3,62 ± 0,74	3,74 ± 0,89	3,86 ± 0,75
ЛДГ, Ед/л	1773,60 ± 601,57	1056,00 ± 322,77*	1185,80 ± 439,72	1396,4 ± 356,3

У крыс первой опытной группы установлено снижение некоторых биохимических показателей, а именно: уровня АСТ ( $126,40 \pm 36,88$  Ед/л против показателя в контрольной группе  $178,00 \pm 36,92$  Ед/л), ЛДГ ( $1056,00 \pm 322,77$  Ед/л против  $1773,60 \pm 601,57$  Ед/л) и щелочной фосфатазы ( $163,40 \pm 30,49$  Ед/л против  $232,60 \pm 57,60$  Ед/л), свидетельствующие о гепатотоксическом действии препарата в дозе 1080 мг/кг при 7-суточном накожном нанесении.

Часть животных из каждой группы была подвергнута эвтаназии через 10 сут после последнего нанесения препарата для отбора проб крови и основных органов с целью выявления обратимости процессов после многократного воздействия препарата «Инспектор Квадро». Через 10 сут после отмены препара-

та у крыс, получавших тестируемые дозы, масса тела была на уровне контрольной группы. Кроме того, процент к исходной массе тела не претерпел достоверных изменений по сравнению с контрольными значениями (табл. 5).

При патологоанатомическом вскрытии оставшейся части животных каких-либо изменений и отклонений не выявлено. При расчете массовых коэффициентов органов было установлено, что относительная масса печени у животных, получавших дозу 1080 мг/кг, через 10 сут после последнего нанесения препарата по-прежнему была выше значений контрольной группы –  $3,89 \pm 0,41\%$  против  $3,41 \pm 0,31\%$  (табл. 6). Массовые коэффициенты остальных органов животных опытных групп были сравнимы с данными контроля.

Таблица 5

Масса тела крыс через 10 сут после последнего применения препарата «Инспектор Квадро» (n = 5)

Последний день опыта	Масса крыс контрольной группы, г	Масса крыс (г), получавших препарат в дозах, мг/кг		
		1080	540	216
	270,80 ± 14,62	268,20 ± 29,08	263,40 ± 21,71	282,80 ± 10,14
% к исходной массе	123,19 ± 6,12	113,65 ± 11,07	116,82 ± 14,28	123,96 ± 8,3

Таблица 6

Влияние препарата «Инспектор Квадро» на относительную массу основных органов крыс после его отмены (n = 5)

Орган	Относительная масса органа крыс контрольной группы, %	Относительная масса органа (%) после применения препарата в дозах, мг/кг		
		1080	540	216
Печень	3,41 ± 0,31	3,89 ± 0,41*	3,67 ± 0,21	3,70 ± 0,50
Почки	0,66 ± 0,1	0,69 ± 0,14	0,66 ± 0,09	0,61 ± 0,19
Селезенка	0,35 ± 0,16	0,33 ± 0,1	0,31 ± 0,08	0,33 ± 0,1
Легкие	0,59 ± 0,11	0,55 ± 0,11	0,62 ± 0,12	0,59 ± 0,12
Сердце	0,40 ± 0,09	0,4 ± 0,03	0,31 ± 0,22	0,42 ± 0,1

Повторный гематологический анализ не выявил достоверных отличий между показателями крыс опытных и контрольной групп.

При проведении повторного биохимического исследования были установлены статистически достоверные отличия между показателями первой опытной и контрольной группами животных: повышение содержания общего и прямого билирубина ( $3,90 \pm 1,24$  мкмоль/л против  $2,38 \pm 1,14$  мкмоль/л и  $1,04 \pm 0,36$  мкмоль/л против  $0,50 \pm 0,29$  мкмоль/л), общего белка ( $73,6 \pm 2,99$  г/л против  $66,00 \pm 3,16$  г/л), альфа-амилазы ( $640,2 \pm 28,01$  Ед/л против  $561,6 \pm 43,2$  Ед/л), а также снижение АСТ ( $123,4 \pm 18,69$  Ед/л против  $162,4 \pm 34,16$  Ед/л) и ЛДГ ( $816,4 \pm 196,81$  Ед/л против  $1362 \pm 117,5$  Ед/л).

### Заключение

При оценке субхронической токсичности препарата «Инспектор Квадро» при накожном нанесении белым крысам в дозах 1080, 540 и 216 мг/кг изменения биохимических показателей крови и результаты макроскопических исследований внутренних органов свидетельствуют о повреждении гепатоцитов и указывают на недостаточность функции печени. Учитывая повышенную относительную массу печени животных первой опытной группы и изменение биохимических показателей, можно сделать вывод о выраженном гепатотоксическом действии дозы 1080 мг/кг при накожном применении в течение 7 сут. Таким образом, доза 1080 мг/кг является токсичной, дозы 540 и 216 мг/кг – пороговыми.

### Литература

1. Арисов М. В., Степанов В. А., Смирнова Е. С. Фармако-токсикологическая оценка комплексного противопаразитарного препарата для собак и кошек // Российский ветеринарный журнал. Мелкие домашние и дикие животные. 2014. № 4. С. 36–39.
2. Арисов М. В., Степанова И. А., Кошкарёв Е. А., Арисова Г. Б. Эффективность препарата «Неотерика Протекто 4» в борьбе с иксодидозами и другими акарозами животных // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12, № 2. С. 68–74.

3. Индюхова Е. Н., Арисов М. В., Арисова Г. Б., Степанова И. А. Токсикологическая оценка комплексного инсектоакарицидного препарата «Неотерика Протекто 12» // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12, № 3. С. 60–61.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией член-корреспондента РАМН, профессора Р. У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. 832 с.
5. Степанов В. А., Арисов М. В., Смирнова Е. С. Токсикологическая оценка и инсектоакарицидная эффективность препаратов «РольфКлуб 3D спрей для собак» и «РольфКлуб 3D спрей для кошек» // Российский паразитологический журнал. 2014. № 3. С. 112–117.

### References

1. Arisov M. V., Stepanov V. A., Smirnova E. S. Pharmacotoxicological evaluation of a comprehensive antiparasitic drug for dogs and cats. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal. Melkiye domashniye i dikiye zhivotnyye = Russian Veterinary Journal. Small domestic and wild animals*. 2014; 4: 36–39. (In Rus.)
2. Arisov M. V., Stepanova I. A., Koshkarev E. A., Arisova G. B. The effectiveness of the drug “Neoteric Protecto 4” against ixodidosis and other animal acarosis. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12(2): 68–74. (In Rus.)
3. Indyuhova E. N., Arisov M. V., Arisova G. B., Stepanova I. A. Toxicological evaluation of the complex insecticide and acaricidal preparation “Neoterica Protecto 12”. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12(3): 60–61. (In Rus.)
4. Guidance on the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Under the general editorship of Corresponding Member of RAMS, Professor Khabriev R. U. M.: Medicine, 2005; 832. (In Rus.)
5. Stepanov V. A., Arisov M. V., Smirnova E. S. Toxicological evaluation and insecticide and acaricidal efficacy of RolfClub 3D spray for dogs and RolfClub 3D spray for cats. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2014; 3: 112–117. (In Rus.)