

Научная статья

УДК 619:615.065

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-327-334>

Изучение острой токсичности и кумулятивных свойств комплексного препарата на основе имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина

Оксана Николаевна Точиева¹, Михаил Владимирович Арисов²

¹ Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ФГБУ «ВГНКИ»), Москва, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

¹ tochieva@vgnki.ru

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

Аннотация

Цель исследований – изучение острой пероральной и кожной токсичности, кумулятивных свойств комплексного препарата на основе имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина на мышах и крысах.

Материалы и методы. Исследования проводили в соответствии с Методическими рекомендациями Фармакологического государственного комитета в 2021 г. в виварии ВНИИП - филиале ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Изучены острая пероральная и кожная токсичность, а также кумулятивные свойства комплексного препарата в форме раствора для наружного применения, содержащего в качестве действующих веществ имидаклоприд, пирипроксифен и моксидектин. При изучении токсикологической характеристики препарата использовали белых беспородных мышей-самцов и крыс-самцов. При изучении острой пероральной токсичности на мышах и крысах, острой кожной токсичности на крысах и кумулятивных свойств опытного образца препарата на мышах использовали общепринятые методики.

Результаты и обсуждение. ЛД₅₀ препарата опытного образца препарата при пероральном введении мышам составила 800 мг/кг массы животного, для крыс – 2520±916,7 мг/кг. С учетом установленных значений среднесмертельных доз, согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат отнесли к 3 классу опасности. При изучении острой кожной токсичности на крысах ЛД₅₀ препарата превышает максимально возможную дозу 10000 мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат отнесли к 4 классу опасности. Коэффициент кумуляции составил 8,25, что позволяет отнести препарат к группе веществ со слабо выраженной кумулятивной активностью.

Ключевые слова: имидаклоприд, пирипроксифен, моксидектин, Инсакар Тотал С, Инсакар Тотал К, острая пероральная токсичность, острая кожная токсичность, кумулятивные свойства, мыши, крысы

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

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Точиева О. Н., Арисов М. В. Изучение острой токсичности и кумулятивных свойств комплексного препарата на основе имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 3. С. 327–334.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-327-334>

© Точиева О. Н., Арисов М. В., 2022



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

Original article

Study of the acute toxicity and cumulative properties of the combined drug based on imidacloprid, pyriproxyfen and moxidectin

Oksana N. Tochieva¹, Mikhail V. Arisov²

¹Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (FGBU "VGNKI"), Moscow, Russia

²All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV", Moscow, Russia

¹tochieva@vgnki.ru

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

Abstract

The purpose of the research is the study of acute oral and dermal toxicity, and cumulative properties of the combined drug based on imidacloprid, pyriproxyfen and moxidectin on mice and rats.

Materials and methods. The studies were conducted as provided by the Guidelines of the State Pharmacological Committee, in the VNIIP – FSC VIEV vivarium in 2021. We studied the acute oral and dermal toxicity, as well as cumulative properties of the combined drug in the form of a solution for external use that contains imidacloprid, pyriproxyfen and moxidectin as active substances. Outbred male mice and male rats were used in studying toxicological characteristics of the drug. General methods were used in studying the acute oral toxicity in the mice and rats, acute dermal toxicity in the rats and cumulative properties of the prototype product in the mice.

Results and discussion. The LD₅₀ of the prototype product was 800 mg/kg of the animal weight when administered orally to the mice, and 2520±916.7 mg/kg, to the rats. Subject to the established median lethal doses, the drug was classified as the 3rd hazard class according to the general hygienic classification (GOST 12.1.007-76). When studying the acute dermal toxicity in the rats, the LD₅₀ of the drug exceeded the maximum possible dose of 10,000 mg/kg. According to the general hygienic classification (GOST 12.1.007-76), the drug was classified as the 4th hazard class. The accumulation factor was 8.25, in which case the drug can be classified as the group of substances with weak cumulative activity.

Keywords: imidacloprid, pyriproxyfen, moxidectin, Insacar Total S, Insacar Total K, acute oral toxicity, acute dermal toxicity, cumulative properties, mice, rats

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

There is no conflict of interests

For citation: Tochieva O. N., Arisov M. V. Study of the acute toxicity and cumulative properties of the combined drug based on imidacloprid, pyriproxyfen and moxidectin. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16(3): 327–334. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-3-327-334>

© Tochieva O. N., Arisov M. V., 2022

Введение

Разработка комплексных противопаразитарных препаратов с широким спектром действия, без сомнения, является актуальной задачей ветеринарной науки и практики. Использование двух и более действующих веществ с разным механизмом действия при разработке комплексных противопаразитарных лекарственных средств позволяет повысить эффективность и

спектр действия на различные виды возбудителей паразитозов и их стадии развития, но также снизить вероятность развития устойчивости особей паразитов к применяемым препаратам.

Однако, при комбинации нескольких действующих веществ следует учитывать токсикологические свойства комплексного препарата и возможное их токсическое воздействие на животных [1, 2].

На базе Всероссийского научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиале ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН были разработаны два препарата в форме раствора для наружного применения на основе имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина для собак и для кошек с рабочим названием Инсакар Тотал С и Инсакар Тотал К. Отличием препаратов является содержание 1% моксидектина в препарате для кошек и 2,5% в препарате для собак.

Имидаклоприд относится к группе хлороникотиновых инсектицидов, механизм действия которых основан на взаимодействии с ацетилхолиновыми рецепторами членистоногих и нарушении передачи нервных импульсов, что приводит к гибели насекомых [5]. Субстанция имидаклоприд малотоксична для крыс при острой накожной токсичности, не обладает раздражающим и аллергизирующим действием на дыхательные пути, на кожу крыс и слизистые оболочки глаз кроликов [3, 4]. Имидаклоприд не обладает тератогенной, мутагенной активностью и канцерогенными свойствами. Эмбриотоксический эффект наблюдают только при введении токсических доз препарата [3].

Пирипроксифен – пестицид, инсектоакарицид кишечного и контактного действия из группы аналогов ювенильного гормона, регулирующего рост и развитие насекомых [7]. Острая оральная токсичность пирипроксифена (LD_{50}) для крыс составляет более 5000 мг/кг. Не обладает репродуктивной и тератогенной токсичностью [8].

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 [5, 6]. При введении моксидектина в желудок мышам LD_{50} составляет 106 мг/кг, накожно – более 2000 мг/кг (3 класс опасности) [13]. Имеется наличие слабого сенсibilизирующего действия. Основными признаками отравления моксидектином являются коматозное состояние, рвота, анорексия, атаксия, судороги, понос, лихорадка, гиперсаливация.

Возможен летальный исход [9]. Максимальная безвредная суточная доза моксидектина для животных – 0,3 мг/кг [12]. У крыс в дозе более 2,5 мг/кг он оказывает тератогенное и эмбриотоксическое действие. Вещество не имеет генотоксического потенциала [11].

Основной целью работы стало изучение острой пероральной и накожной токсичности, кумулятивных свойств лекарственного препарата для ветеринарного применения на основе имидаклоприда, пирипроксифена и моксидектина.

Материалы и методы

Для изучения параметров острой пероральной токсичности экспериментального образца были сформированы 4 опытные группы белых беспородных мышей-самцов массой тела 20–25 г и 1 контрольная (по 10 мышей в каждой); 4 опытные группы белых беспородных крыс-самцов массой тела 191–211 г и 1 контрольная (по 10 крыс в каждой). Контрольной группе животных задавали физиологический раствор. Препарат вводили однократно без разведения в виде раствора с помощью желудочного зонда в дозах для мышей: 270; 540; 1080 и 2160 мг/кг (или 2,5; 5; 10 и 20 мкл на 10 г массы тела), для крыс – 540; 1080; 3240 и 4320 мг/кг (или 0,05; 0,1; 0,3 и 0,4 мл на 100 г массы тела). В течение 14 сут вели наблюдение за общим состоянием и поведением животных, проявлением симптомов интоксикации, возможной гибелью.

Для изучения параметров острой накожной токсичности препарата были сформированы две опытные группы белых беспородных крыс-самцов массой тела 223–242 г. Третья группа служила чистым контролем и им препарат не применяли. В каждой группе находилось по 6 особей. Перед применением препарата крысам машинкой для стрижки выстригали шерстный покров площадью 6 х 6 см в области спины. Опытным крысам препарат наносили однократно без разведения в дозах 5000 и 10 000 мг/кг (или 0,5 и 1,0 мл на 100 г массы животного).

После нанесения препарата каждого животного помещали в индивидуальную клетку на 20 минут для полного впитывания препарата и предотвращения его слизывания другими животными. Животным контрольной группы на-

носили физиологический раствор. В течение 14 сут вели наблюдение за клиническим состоянием животных, их массой тела, признаками местной кожной реакции, возможной гибелью, а также проявлением симптомов интоксикации.

Кумулятивные свойства изучали методом Лима и соавт. (1961) (тест субхроническая токсичность). Опыт проводили на 60 белых мышах-самках живой массой 19–20 г, которые по принципу аналогов были разделены на группы по 30 мышей в каждой. Животные первой группы получали испытуемый препарат, животные второй группы служили контролем. Препарат вводили животным ежедневно, индивидуально, алиментарным путем при помощи шприца с оливой. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор. Все животные содержались на стандартном корме, одинаковом для обеих групп. В течение первых четырех дней животные опытной группы получали препарат в дозе, равной 0,1 ЛД₅₀ или 0,08 мл/кг. Через каждые четыре дня, на пятый дозу увеличивали в 1,5 раза. В течение опыта вели наблюдение за животными, отмечали их смертность.

Результаты и обсуждение

При изучении пероральной токсичности препарата на мышах клинические признаки интоксикации регистрировали во всех дозах на вторые сутки после введения, а выраженность картины интоксикации находилась в

прямой зависимости от величины вводимой дозы. Кроме того, затяжной падеж в течение 1–5 суток наблюдали во всех дозах, вызывающих гибель.

Доза 270 мг/кг не вызывала гибель мышей. Однако, животные имели неопрятный внешний вид, отказывались от корма и воды в течение двух суток. В дозе 540 мг/кг животные были угнетены, отказывались от корма и воды. В течение 14 сут наблюдения пало 4 особи в группе. В дозах 1080 и 2160 мг/кг мыши также находились в угнетенном состоянии, у них отсутствовал аппетит, у некоторых отмечен тремор, спазмы и вздутие брюшной полости, судороги. В дозе 1080 мг/кг пало 6 особей, а доза 2160 мг/кг вызвала 100%-ный падеж. Результаты перорального введения препарата белым беспородным мышам приведены в таблице 1.

По результатам некропсии, патологоанатомические изменения у животных после дачи препарата во всех дозах были идентичны: кровоизлияния в желудке, вздутие кишечника, воспаление и отек слизистой оболочки тонкого отдела, а также локальные очаги имбибиции и расширенные кровенаполненные сосуды всех отделов кишечника.

С помощью метода Миллера, Тейнтера были рассчитаны параметры острого токсического действия (табл. 2).

ЛД₅₀ препарата при пероральном введении мышам составила 800 мг/кг массы животного. С учетом установленного значения ЛД₅₀, со-

Таблица 1 [Table 1]

Общее число мышей (павших/выживших) после перорального введения препарата

[Total number of mice (dead/survived) after oral administration of the drug]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Доза, мкл/10 г [Dose, µl/10 g]	Общее число животных (павших/выживших) [Total number of animals (dead /survivors)]
270	2,5	0/10
540	5	4/6
1080	10	6/4
2160	20	10/0
Контроль [Control]	Интактный [Intact]	0/10

Таблица 2 [Table 2]

Параметры острого токсического действия препарата при внутрижелудочном введении мышам (мг/кг)

[Parameters of the acute toxic effect of the drug when administered intragastrically to mice (mg/kg)]

ЛД ₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₈₄	ЛД ₁₀₀
270	400	800 (550÷1050)	1200	2160

гласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) препарат отнесли к 3 классу опасности.

В результате проведенных исследований на крысах было установлено, что клинические признаки интоксикации регистрировали во всех дозах на вторые сутки после введения, а выраженность картины интоксикации находилась в прямой зависимости от величины вводимой дозы. Кроме того, затяжной падеж наблюдали на 4–5-е сутки во всех дозах, вызывающих гибель.

Доза 540 мг/кг не вызывала гибель крыс, однако животные имели аномальный внешний

вид (поникшая голова, подведенный живот, сгорбленная поза), отказывались от корма и воды в течение 2 сут. В дозе 1080 мг/кг животные были угнетены, отказывались от корма и воды. В течение 14 сут наблюдения пало две крысы в группе. В дозах 3240 и 4320 мг/кг крысы также находились в угнетенном состоянии, у них отсутствовал аппетит, у некоторых отмечены тремор, спазмы и вздутие брюшной полости, судороги. В дозе 3240 мг/кг пало три особи, а доза 4320 мг/кг вызвала 100%-ный падеж по группе. Результаты перорального введения препарата белым беспородным крысам-самцам приведены в таблице 3.

Таблица 3 [Table 3]

Общее число крыс (павших/выживших) в результате перорального введения препарата
 [Total number of rats (dead/survived) after oral administration of the drug]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Доза, мкл/10 г [Dose, µl/10 g]	Общее число животных (павших/выживших) [Total number of animals (dead /survivors)]
540	0,05	0/6
1080	0,1	2/4
3240	0,3	3/3
4320	0,4	6/0
Контроль [Control]	Интактный [Intact]	0/6

Всех павших животных подвергали некропсии. При вскрытии павших животных во всех дозах наблюдали: вздутие кишечника, воспаление и отек слизистой оболочки тонкого отдела, а также кровенаполненные сосуды

всех отделов кишечника. В дозе 4320 мг/кг отмечали некроз стенки желудка.

На основании полученных данных рассчитали ЛД₅₀ методом Кербера (табл. 4).

Таблица 4 [Table 4]

Среднесмертельная доза препарата, рассчитанная по методу Кербера
 [The average lethal dose of the drug, calculated by the Kerber method]

Доза, мг/кг	540	1080	3240	4320
Выжило	6	4	3	0
Пало	0	2	3	6
z	1,0	2,5	4,5	
d	540	2160	1080	
z × d	540	5400	4860	

Среднесмертельная доза препарата при пероральном введении крысам составила 2520 мг/кг массы тела. Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76), препарат отнесли к 3 классу опасности.

При изучении острой накожной токсичности на крысах общее состояние животных было стабильным и удовлетворительным, изменений в поведении не отмечали, аппетит и жажда – в норме, судорог не было; координа-

ция в пространстве была естественной; тонус скелетных мышц и мускулатуры соответствовал норме; реакция на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители была адекватной; частота сердечных сокращений (ЧСС)

и частота дыхательных движений (ЧДД) изменены не были.

Полученные результаты изучения накожного нанесения препарата крысам приведены в таблице 5.

Таблица 5 [Table 5]

Результаты накожного нанесения препарата крысам

[The results of skin application of the drug to rats]

Доза, мг/кг [Dose, mg/kg]	Доза, мкл/10 г [Dose, µl/10 g]	Общее число животных (павших/выживших) [Total number of animals (dead /survivors)]
5000	0,5	0/6
10000	1,0	0/6
Контроль [Control]	Интактный [Intact]	0/6

Во всех дозах падежа животных не регистрировали. Кроме того, признаков интоксикации не наблюдали за весь период опыта (14 сут).

Необходимо отметить, что доза 10000 мг/кг оказалась максимально возможной для аппликации на кожу крысам. С учетом этого ограничивающего фактора ЛД₅₀ препарата будет превышать дозу 10 000 мг/кг. Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76), препарат отнесли к 4 классу опасности.

Для выявления возможности хронических отравлений животных были изучены кумулятивные свойства опытного образца препарата в подостром опыте на мышах.

Суммарная доза (ЛД₅₀ – многократная), вызвавшая 50%-ную гибель мышей (на 24-е сутки), равнялась 6600 мг/кг. Разделив эту величину на ЛД₅₀ при однократном введении (800 мг/кг), получили коэффициент кумуляции, равный 8,25. Согласно классификации Л. И. Медведя с соавт. [4], препарат относится к группе веществ со слабо выраженной кумулятивной активностью.

Заключение

В результате исследования острой токсичности препарата при введении в желудок лабораторным животным ЛД₅₀ составила для мышей 800 мг/кг массы тела, для крыс – 2520 мг/кг. При изучении острой накожной токсичности на крысах ЛД₅₀ препарата превышает максимально возможную дозу 10 000 мг/кг.

Согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76), препарат относится к 3 классу опасности при введении в желудок и к 4 классу опасности при нанесении на кожу. Коэффициент кумуляции составил 8,25, т. е. препарат обладает слабо выраженной кумулятивной активностью.

Список источников

1. Арисов М. В., Белых И. П., Артемов В. В. Инспектор Квадро – комплексный препарат для лечения экто- и эндопаразитозов у собак и кошек // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 2. С. 75–84. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-75-84>
2. Арисов М. В., Индюхова Е. Н., Кошкарев Е. А., Арисова Г. Б. Оценка безопасности комбинированного препарата для ветеринарного применения в форме капель («spot on») «Неотерика Протекто 4» // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. 2018. Т. 234 (2). С. 22–30.
3. Бойко Т. В., Герунова Л. К., Герунов В. И., Гонихова М. Н. Токсикологическая характеристика неоникотиноидов // Омский научный вестник. 2015. № 4 (20). С. 49–54.
4. Ермолова Л. В., Проданчук Н. Г., Жминько П. Г. и др. Сравнительная токсикологическая характеристика новых неоникотиноидных инсектицидов // Современные проблемы токсикологии. 2004. № 2. С. 4–7.
5. Медведь Л. И., Каган Ю. С., Спыну Е. И. Пестициды и проблема здравоохранения // Вестник Всесоюзного химического общества им. Менделеева. 1968. Т. 13, № 3. С. 263–271.

6. Пламб Д. К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине: пер. с англ. / под ред. Е. И. Осипова. М.: Аквариум ЛТД, 2002. 856 с.
7. Campbell W. C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012; 13 (6): 853-865.
8. Fiaz M., Martinez L. C., Plata-Rueda A., Goncalves W. G. et al. Pyriproxyfen, a juvenile hormone analog, damages midgut cells and interferes with behaviors of *Aedes aegypti* larvae. *PeerJ*. 2019; 4;7:e7489. doi: 10.7717/peerj.7489
9. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO). Pesticide residues in food: 1999 / report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticides Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Rome, Italy, 20-29 September 1999; 293.
10. Lee V. K., Tiwary A. K., Sharma-Reddy P., Lieber K. A. et al. Moxidectin toxicity in senescence-accelerated prone and resistant mice. *Comparative medicine*. 2009; 59 (3): 227-233.
11. Proposed Registration Decision (PRD2016-22). Imidacloprid. 2016; 56. Available from: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt_formats/pdf/pest/part/consultations/_prd2016-22/prd2016-22-eng.pdf.
12. Schulze G. E. Chronic toxicity study: study No. HWA 362-200 one-year dietary toxicity study in purebred beagle dogs. Freedom of Information (FOI) NADA 141-051. Hazelton Washington, Inc. Vienna, Virginia 22182, 1997; 17.
13. Vercruyse J., Rew R. S. Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. CAB International. 2002; 464.
14. Wagner R., Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. *Veterinary parasitology*. 2000; 93: 149-58.

Статья поступила в редакцию 14.04.2022; принята к публикации 15.07.2022

Об авторах:

Точиева Оксана Николаевна, Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ФГБУ «ВГНКИ») (123022, Москва, Звенигородское шоссе, 5), Москва, Россия, соискатель, tochieva@vgnki.ru

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

Вклад соавторов:

Точиева Оксана Николаевна – развитие методологии, критический анализ материалов и формирование выводов.

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

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Arisov M. V., Belykh I. P., Artemov V. V. Inspector Quadro – the complex of preparation for the treatment of ectoand endoparasitoses in cats and dogs. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12 (2):75–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-75-84>
2. Arisov M. V., Indyuhova E. N., Koshkarev E. A., Arisova G. B. Safety assessment of the combined drug for veterinary use Neoterica Protecto 4 in the form of drops ("spot on"). *Uchenyye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N. E. Bauman = Proceedings of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. E. Bauman*. 2018; 234 (2): 22-30. (In Russ.)
3. Boyko T. V., Gerunova L. K., Gerunov V. I., Gonokhova M. N. Toxicological characteristics of neonicotinoids. *Omskiy nauchnyy vestnik = Omsk Scientific Bulletin*. 2015; 4 (20): 49-54. (In Russ.)
4. Ermolova L. V., Prodanchuk N. G., Zhminko P. G. et al. Comparative toxicological characteristics of new neonicotinoid insecticides. *Sovremennyye problemy toksikologii = Current issues of toxicology*. 2004; 2: 4-7. (In Russ.)
5. Medved L. I., Kagan Yu. S., Spynu E. I. Pesticides and the public health issue. *Vestnik Vsesoyuznogo khimicheskogo obshchestva im. Mendeleeva = Bulletin of the All-Union Mendeleev Chemical Society*. 1968; 13 (3): 263-271. (In Russ.)
6. Plumb D. K. Pharmacological preparations in veterinary medicine: translated from English / edited by E. I. Osipov. Moscow: Aquarium LTD, 2002; 856.
7. Campbell W. C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic

- lactone antiparasitic agents. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012; 13 (6): 853-865.
8. Fiaz M., Martinez L. C., Plata-Rueda A., Goncalves W. G. et al. Pyriproxyfen, a juvenile hormone analog, damages midgut cells and interferes with behaviors of *Aedes aegypti* larvae. *PeerJ*. 2019; 4;7:e7489. doi: 10.7717/peerj.7489
 9. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/World Health Organization (WHO). Pesticide residues in food: 1999 / report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticides Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues, Rome, Italy, 20-29 September 1999; 293.
 10. Lee V. K., Tiwary A. K., Sharma-Reddy P., Lieber K. A. et al. Moxidectin toxicity in senescence-accelerated prone and resistant mice. *Comparative medicine*. 2009; 59 (3): 227-233.
 11. Proposed Registration Decision (PRD2016-22). Imidacloprid. 2016; 56. Available from: https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/cps-spc/alt_formats/pdf/pest/part/consultations/_prd2016-22/prd2016-22-eng.pdf.
 12. Schulze G. E. Chronic toxicity study: study No. HWA 362-200 one-year dietary toxicity study in purebred beagle dogs. Freedom of Information (FOI) NADA 141-051. Hazelton Washington, Inc. Vienna, Virginia 22182, 1997; 17.
 13. Vercruyse J., Rew R. S. Macrocyclic lactones in antiparasitic therapy. CAB International. 2002; 464.
 14. Wagner R., Wendlberger U. Field efficacy of moxidectin in dogs and rabbits naturally infested with *Sarcoptes* spp., *Demodex* spp. and *Psoroptes* spp. mites. *Veterinary parasitology*. 2000; 93: 149-58.

The article was submitted 14.04.2022; accepted for publication 15.07.2022

About the authors:

Tochieva Oksana N., Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality (FGBU "VGNKI") (5 Zvenigorodskoe shosse, Moscow, 123022), Moscow, Russia, Candidate of the academic degree, tochieva@vgnki.ru

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

Contribution of co-authors:

Tochieva Oksana N. – methodology development, critical analysis of materials and conclusion generation.

Arisov Mikhail V. – academic supervision, review of studies on the issue, critical analysis of materials and conclusion generation.

All authors have read and approved the final manuscript.