

Для цитирования: Енगाшев, С.В. / Исследование переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек / С.В. Енгашев, Д.Д. Новиков, А.В. Мироненко / Российский ветеринарный журнал. — 2023. — № 1 — С. 24-28 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-24-28
 For citation: Engashev S.V., Novikov D.D., Mironenko A.V., Study of the tolerance of the insecticide drops BARS® for cats, Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2023, No. 1, pp. 24-28 DOI: 10.32416/2500-4379-2023-1-24-28

УДК 619:616.99:615
 DOI 10.32416/2500-4379-2023-1-24-28
 RAR

Исследование переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек

С.В. Енгашев¹, доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор (admin@vetmag.ru);
Д.Д. Новиков², кандидат ветеринарных наук, заместитель директора по науке (nauka2@vetmag.ru);
А.В. Мироненко², кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник (mironenko.a@vetmag.ru).

¹ ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К.И. Скрябина» (109472, РФ, Москва, ул. Академика Скрябина, д. 23).

² Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита», (129329, РФ, Москва, Игарский проезд, дом 4, стр.2).

Эктопаразиты представляют серьезную проблему для ветеринарных врачей и владельцев животных. Препарат БАРС® капли инсектоакарицидные, разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», является многокомпонентным инсектоакарицидом и выпускается в виде капель на холку. Для кошек в качестве действующих веществ в 1 мл содержит: фипронил — 100 мг, цифлутрин — 2,5 мг, пиперонилбутоксид — 0,5 мг, дифлубензурон — 1 мг.

Цель исследования. Изучить переносимость препарата при его многократном применении кошкам в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг и двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг массы тела при ежедневном накожном нанесении в течение 7 дней.

Материалы и методы. Для изучения переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные было сформировано 3 группы кошек по 10 голов в каждой (2 подопытные и 1 контрольная).

Результаты. В течение опыта внешних признаков интоксикации у кошек не отмечалось. Все животные опытных групп были активными. Реакция на внешние раздражители сохранена. Температура тела животных на всем протяжении опыта оставалась в пределах физиологических значений во всех группах.

Вывод. Препарат в рекомендуемых дозах хорошо переносится кошками, не оказывает отрицательного влияния на общее физиологическое состояние, на морфологические и биохимические показатели крови и на физико-химические показатели мочи. Также не оказывают кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия.

Ключевые слова: лекарственный препарат, переносимость, кошки, БАРС®, гематологические и биохимические показатели, токсичность.

Study of the tolerance of the insecticide drops BARS® for cats

S.V. Engashev¹, Grand PhD in Veterinary Science, Academician of the RAS, Professor (admin@vetmag.ru);
D.D. Novikov², PhD in Veterinary Science, Deputy Director for Science (nauka2@vetmag.ru);
A.V. Mironenko², PhD in Veterinary Science, researcher (mironenko.a@vetmag.ru).

¹ Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology — MVA named after K.I. Skryabin (23, ul. Academica Skryabina, Moscow, RF, 109472).

² «AVZ» Ltd. (house 4, building 2, Igarsky proezd, Moscow, RF, 129329).

Ectoparasites are a serious problem for veterinarians and pet owners.

Insectoacaricidal preparation BARS®, developed by NVC Agrovetzashchita LLC, is a multicomponent insectoacaricide and is produced in the form of drops at the withers. For cats as active substances in 1 ml contains: fipronil — 100 mg, cyfluthrin — 2.5 mg, piperonyl butoxide — 0.5 mg, diflubenzuron — 1 mg.

Purpose of the study. To study the tolerability of the drug during its repeated use in cats at a therapeutic dose of 0.5 ml/5 kg and a double therapeutic dose of 1 ml/5 kg of body weight with daily skin application for 7 days.

Materials and methods. To study the tolerability of the Insectoacaricidal preparation BARS®, 3 groups of cats were formed, 10 animals each (2 experimental and 1 control).

Results. During the experiment, there were no external signs of intoxication in cats. All animals of the experimental groups were active. The reaction to external stimuli is preserved. The body temperature of the animals throughout the experiment remained within the physiological range in all groups.

Conclusion. The drug in recommended doses is well tolerated by cats, does not adversely affect the general physiological state, morphological and biochemical parameters of blood, and physical and chemical parameters of urine. Also, they do not have a skin-resorptive and locally irritating effect.

Key words: medicinal product, tolerability, cats, BARS®, hematological and biochemical parameters, toxicity.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаргатаминотрансфераза, ДВ — действующее вещество, МТ — масса тела, GRA — granulocytes (гранулоциты), HGB — hemoglobin (гемоглобин), HCT — hematocrit (гематокрит),

LYM — lymphocytes (лимфоциты), MCH — mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците), MCHC — mean cell hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), MCV — mean cell

volume (средний объем эритроцита), **MID** — the total number of baso-, eosinophils, monocytes, progenitor cells in an immature state (общее количество базо-, эозинофилов, моноцитов, клеток-предшественников в незрелом состоянии), **MPV** — mean platelet volume (средний объем тромбоцитов), **PCT** — thrombocrit (тромбоцитрит), **P-LCR** — proportion of giant platelet cells in the blood (доля содержания гигантских тромбоцитарных клеток в крови), **PLT** — platelets (тромбоциты), **RBC** — red blood cells (эритроциты), **RDW-CV** — width distribution of erythrocytes (распределение эритроцитов по ширине), **PDW** — distribution of platelets by volume (распределение тромбоцитов по объему), **RDW-SD** — relative width of distribution of erythrocytes by volume (относительная ширина распределения эритроцитов по объему), **WBC** — white blood cells (лейкоциты).

Введение

Эктопаразиты представляют серьезную проблему для ветеринарных врачей и владельцев животных. Клещи и насекомые опасны своим токсическим влиянием на организм, доставляют дискомфорт, вызывают аллергические реакции, но также являются резервуарами и переносчиками многих инфекций и инвазий. Например, в Центральном регионе РФ в последние годы широкое распространение получили бабезиоз, дирофиляриоз, дипилидиоз животных, в циркуляции которых основную роль играют иксодовые клещи, комары и блохи [1, 17].

Известно, что однокомпонентные препараты не всегда эффективны для всех фаз развития паразита или обладают только инсектицидным или акарицидным действием, но не репеллентным. Также способность паразитов приспосабливаться к изменяющимся условиям и с течением времени вырабатывать резистентность к ДВ заставляет ученых разрабатывать новые комбинации ДВ [1, 3, 17].

Существует множество способов нанесения лекарственных препаратов на тело животного: втирания, опрыскивания, поливания, однако наиболее удобен вариант спот-он или капель на холку. Данный способ является наиболее простым с точки зрения эффективного и равномерного распределения ДВ. Правильный выбор препарата гарантирует успех профилактических и лечебных мероприятий. [1, 3, 17].

Препарат БАРС® капли инсектоакарицидные, разработанный ООО «НВЦ Агроветзащита», является многокомпонентным и выпускается в виде капель на холку.

БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек в качестве ДВ в 1 мл содержит: фипронил — 100 мг, цифлутрин — 2,5 мг, пиперонилбутоксид — 0,5 мг, дифлубензурон — 1 мг.

Фипронил — инсектоакарицид группы фенилпирозолов, активен в отношении всех фаз развития вшей, блох, власоедов и клещей (иксодовые, саркоптоидные), паразитирующих на собаках и кошках. В ветеринарии в составе противопаразитарных препаратов отечественного и зарубежного производства применяется с 1994 года с положительными результатами [2, 11...16, 18].

Цифлутрин — синтетический пиретроид обладает контактным инсектицидным и репеллентным действием, механизм которого заключается в блокировании передачи нервных импульсов [4, 13...15, 18].

Пиперонилбутоксид является синергистом для пиретроидов, блокирует активность ферментов монооксигеназ и карбоксиэстераз [5, 13...15, 18].

Дифлубензурон — соединение группы ингибиторов хитина, нарушает гормональные процессы, обеспечивающие синтез хитина в организме личинок членистоногих [6, 13...15, 18].

Цель исследования

Изучить переносимость препарата при его многократном применении кошкам в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ и двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ при ежедневном накожном нанесении в течение 7 дней.

Материалы и методы

Для изучения переносимости препарата БАРС® капли инсектоакарицидные было сформировано 3 группы кошек по 10 голов в каждой (2 опытные и 1 контрольная).

Животным опытных групп наносили препарат ежедневно в течение 7 дней в следующих дозах:

- в 1-й группе кошек — в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ
- во 2-й группе кошек — в двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ;

В 3-й (контрольной) группе кошек наносили растворитель препарата (плацебо) в объеме 0,5 мл/5 кг МТ.

Исследования выполнялись согласно методическим указаниям «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая» (2012) и Приказа Министерства сельского хозяйства РФ от 6 марта 2018 г. N 101 «Об утверждении правил проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения».

В течение всего периода опыта вели ежедневное наблюдение за клиническим состоянием животных и их поведением.

В 1-е сутки (до нанесения препарата) и на 20-е сутки опыта проводили контрольные взвешивания всех животных подопытных групп. Определяли показатели температуры тела, отбирали пробы крови для общеклинического анализа и биохимического исследований, также отбирали пробы мочи.

При оценке переносимости испытуемый препарат наносили путем точечного капельного нанесения на сухую неповрежденную кожу в области головы и шеи, вдоль позвоночника, в местах, недоступных для слизывания.

Статистическую обработку полученных результатов проводили стандартными методами.

Результаты и обсуждение

На протяжении опыта при ежедневном осмотре животных всех групп клинических изменений в общем состоянии, состоянии кожи не наблюдалось, также не было замечено зуда, покраснений, расчесов в месте нанесения и отклонений в поведении, нарушений двигательной активности и аппетита.

В течение опыта внешних признаков интоксикации у кошек не отмечалось. Все животные опытных групп были активными. Реакция на внешние раздражители сохранена. Температура тела животных на всем протяжении опыта оставалась в пределах физиологических значений во всех группах (табл. 1).

1. Динамика изменения температуры тела животных Dynamics of changes in body temperature of animals

Группа	Температура тела (°C) в ходе эксперимента (сутки)	
	1 (до введения)	20
1-я опытная	38,8±0,3	38,2±0,34
2-я опытная	38,2±0,3	38,3±0,47
3-я контрольная	38,2±0,34	38,5±0,27

Примечание: * Различие по данному показателю статистически достоверно между опытной и контрольной группами ($P \leq 0,05$ при t критическом 2,78).

Влияние кожного применения препарата БАРС® капли инсектоакарицидные на периферическую кровь кошек оценивали по морфологическому составу клеток и содержанию гемоглобина. Как показали результаты исследований, до начала эксперимента концентрация гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритная величина, количество лейкоцитов в периферической крови находились в пределах физиологических значений для данного вида животных. Достоверной разницы гематологических показателей периферической

крови между опытными и контрольными группами не отмечалось, в том числе на 20-е сутки (табл. 2).

Вышеизложенное позволяет утверждать, что многократное кожное нанесение препарата БАРС® капли инсектоакарицидные в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ и в двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ не оказывает токсического действия на периферическую кровь.

Морфологические показатели белой крови в целом соответствовали физиологической норме кошек на всем протяжении опыта. Патологических сдвигов лейкоцитов не наблюдалось.

Анализ биохимических показателей крови кошек опытных групп не выявил статистически значимых различий между группами. Биохимические показатели не выходили за пределы референсных значений для данного вида животных. Эти данные косвенно свидетельствуют об отсутствии нарушений в функциональном состоянии почек и печени у кошек опытных групп (табл. 3).

При анализе физико-химических и биохимических показателей мочи у кошек отклонений от физиологической нормы не наблюдалось. Также не было выявлено достоверных различий между опытными и контрольной группами животных.

Проведенные исследования позволяют заключить, что ежедневное кожное нанесение препарата БАРС® капли инсектоакарицидные на протяжении 7 суток кошкам в терапевтической дозе 0,5 мл/5 кг МТ, а также в двукратной терапевтической дозе 1 мл/5 кг МТ не оказывает отрицательного влияния на общее состояние животных и состояние кожи, динамику МТ, не изменяет температуру тела, морфологический состав и биохимические показатели крови и мочи.

Заключение

После кожного нанесения лекарственного препарата входящие в его состав активные вещества равномерно распределяются по поверхности тела, не всасываясь в системный кровоток, накапливаются в эпидермисе, волосяных луковицах и сальных железах тела животного.

На основании проведенных исследований, можно сделать вывод, что препарат в рекомендуемых дозах хорошо переносится кошками, не оказывает отрицательного влияния на общее физиологическое состояние, морфологические и биохимические показатели крови и физико-химические показатели мочи. Не выявлено также кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия препарата.

Приведенные данные свидетельствуют о безопасности лекарственного препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек и возможности его применения при арахноэнтомозах.

2. Гематологические показатели кошек (n=15, P<0,05) (выборочно) Hematological parameters of cats (n=15, P<0.05) (selection)

Показатели, ед. изм.	День эксперимента и группы опыта						Среднее для вида
	1 (до введения)			Через 20 дней			
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	
WBC, •10 ⁹ /L	13,68±2,74	14,74±3,95	11,9±4,81	12,38±2,26	12,9±5,73	8,74±1,78	5,5...19,5
LYM, •10 ⁹ /L	2,72±0,91	3,3±1,46	2,14±0,72	2,04±0,28	2,6±1,28	1,96±0,72	0,8...7
MID, •10 ⁹ /L	0,88±0,35	1,02±0,46	0,48±0,39	0,74±0,11	0,76±0,66	0,4±0,17	0,1,9
GRA, •10 ⁹ /L	10,08±2,02	10,42±2,5	9,28±3,86	9,6±2,47	9,54±4,23	6,38±1,34	2,1...15
LYM, %	19,84±3,73	22,16±5,47	18,3±3,15	17,14±5,11	21,1±9,35	22,46±6,31	12...45
MID, %	6,3±2,43	6,8±1,22	3,92±2,24	6±1,53	5,32±2,71	4,7±1,76	2...9
GRA, %	73,86±4,55	70,04±4,77	77,78±1,7	76,86±6,13	73,72±8,38	72,84±4,74	35...85
RBC, •10 ¹² /L	7,98±2,58	9,4±0,91	9,41±1,3	8,82±1,02	8,55±1,76	9,45±0,74	4,6...10
HGB, g/L	121,8±24,22	137,6±12,38	137,4±22,14	126,4±15,19	123,4±30,43	133±13,06	93...153
MCHC, g/L	341,4±16,78	338,8±20,9	332,8±7,83	339,2±16,29	340,6±13,63	342,8±15,85	300...380
MCH, Pg	15,76±4,23	14,64±0,88	14,58±0,95	14,34±0,5	14,4±1,33	14,08±1,22	13...21
MCV, fL	46,14±11,32	43,38±4,4	43,8±3,15	42,26±1,64	42,04±2,69	41,22±4,77	39...52
RDW-CV, %	16,08±1,12	17,42±3,29	15,78±1,36	15,26±1,04	18,12±2,39	17,98±4,33	14...18
RDW-SD, fL	36,98±7,57	37,42±2,89	34,44±2,2	32,24±2,9	38,74±2,96	36,62±5,19	35...56
HCT, %	35,76±7,62	40,64±2,88	41,28±6,92	37,26±4,63	36,82±8,5	38,9±4,42	28...49
PLT, •10 ⁹ /L	276,8±214,34	356,8±129,74	314±159,77	325,6±100,93	351,2±257,99	371,8±167,42	100...514
MPV, fL	7,54±1,33	7,64±1,79	8,1±0,87	8,36±1,28	7,08±2,18	7,42±1,18	5...11,8
PDW, fL	11,56±3,49	9,74±5,96	11,56±1,87	12,14±1,25	10,3±1,73	10,34±3,03	10...18
PCT, %	0,21±0,18	0,27±0,14	0,26±0,15	0,26±0,07	0,41±0,33	0,28±0,16	0,1...0,5
P-LCR, %	14,44±11,92	15,34±17,68	13,42±11,1	17,56±16,77	12,76±14,64	10,88±8,68	13...43

3. Биохимические показатели сыворотки крови кошек (n=15, P<0,05) (выборочно) Biochemical parameters of blood serum of cats (n=15, P<0.05) (selection)

Показатели, ед. изм.	День эксперимента и группа опыта						Среднее для вида
	1 (до введения)			Через 20 дней			
	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	1 опытная	2 опытная	3 контрольная	
АлАТ, Е/л	61,8±6,6	61,4±2,7	64,4±5,8	63±5,8	62,6±7,6	66,9±2,2	18...79
АсАТ, Е/л	39,9±3,9	37,6±4,7	40,1±3,3	40±4,4	38,2±3,5	40,7±2,7	25...48
Щелочная фосфатаза, Е/л	32,3±3	31,8±3,6	30,2±0,9	31,3±3,3	32,9±2,9	31,5±3,6	До 95
Мочевина, ммоль/л	5,1±0,5	4,8±0,5	5,1±0,1	5±0,4	4,9±0,2	5±0,4	3,1...6,9
Креатинин, ммоль/л	106,8±8,4	112,3±8,8	112,9±8	109,9±11,8	112,6±11,1	118,1±9,4	44...159
Билирубин общий, мкмоль/л	7±0,6	6,9±0,6	7,2±0,5	7,2±0,3	7±0,6	6,9±0,7	3,44...12
Белок общий, г/л	64,2±3,1	63,5±7,1	70±3,8	64,9±4,8	68±7,9	65,4±7,9	56...77
Альбумин, г/л	27±1,7	29,8±3,2	28,4±2,8	29,5±1,8	29,3±2	28±2,7	24...37
Глобулин, г/л	37,1±3	33,6±5,2	41,6±6,5	35,4±5,7	38,7±7,5	37,3±8,8	32...40
Глюкоза, ммоль/л	4,5±0,4	4,4±0,4	4,5±0,4	4,4±0,4	4,5±0,2	4,6±0,3	3,6...6,2

Конфликт интересов

Разработчиком препарата БАРС® капли инсектоакарицидные для кошек и спонсором данного исследования является Общество с ограниченной ответственностью «Научно-внедренческий центр Агроветзащита». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит разработчикам.

Библиография

- Василевич, Ф.И. Трансмиссивные паразитарные зоонозы Калужской области / Ф.И. Василевич, А.М. Никанорова // Российский паразитологический журнал. — 2020. — Т. 14. — № 4. — С. 50-56.
- ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности (с Изменениями N 1, 2).
- Димов, И. Капли на холку rolfclub combo — новое высокоэффективное средство в борьбе с иксодовыми клещами у кошек и собак / И. Димов // VetPharma. — 2012. — № 1-2 (6-7). — С. 54-56.

4. Отчет ЕМЕА ЕАЛС/ПДК/746/00 — Окончательная версия Июль 2000 г. https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf
5. Отчет ЕМЕА/MRL/537/98 — FINAL Январь 1999 г. https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf
6. Отчет ЕАЛС/ПДК/486/98 — Окончательная версия Ноябрь 1998 г. https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf
7. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 г. №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»» (<https://fsvps.gov.ru/sites/default/files/npa-files/2014/08/29/51.pdf>)
8. Правила лабораторной практики // Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 708н от 23.08.2010. (<https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=165691&scId=le8exzlc6642307319>)
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая // Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ // Под общ. члена-корреспондента РАМН, профессора ред. Р.У. Хабриева. — М.: Медицина, 2005. — 832 с.
11. Bushey, D.F. Fipronil mode of action research summary / D.F. Bushey, Unpublished memo prepared by Rhone-Poulenc Agrochimie Co., Research Triangle Park Biochemistry Group. Submitted to WHO by Rhone-Poulenc, Inc., Research Triangle Park, NC, USA, 1993. (https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf)
12. Cole, L.M. Action of phcnlypyrazolc insecticides at the GABA-gated chloride channel / L.M. Cole, R.A. Nicholson, J.E. Casida Pestic // Biochem. Physiol. — 1993. — No. 46. — pp. 47-54.
13. EMEA/MRL/486/98 — FINAL [https://fsvps.gov.ru/fsvps-\(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf\)](https://fsvps.gov.ru/fsvps-(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf)
14. EMEA/MRL/537/98 — FINAL [https://fsvps.gov.ru/fsvps-\(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf\)](https://fsvps.gov.ru/fsvps-(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf)
15. EMEA/MRL/746/00 — FINAL [https://fsvps.gov.ru/fsvps-\(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf\)](https://fsvps.gov.ru/fsvps-(docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf)
16. Gant, D.B. Fipronil: A novel insecticide acting at the GABA receptor / D.B. Gant, A.E. Chalmers, M.A. Wolff, Poster presented at the Eighth International Congress of Pesticide Chemistry, Washington DC by Rhone-Poulenc Agrochimie Co., Department of Biochemistry/Biotechnology, Research Triangle Park, NC., 1994.
17. Vasilevich, F.I. Analytical and computational analytical mathematical models of the mosquito population in the middle zone of the Russian Federation / F.I. Vasilevich, V.V. Kalmykov, A.M. Nikanorova, E.V. Koroleva, E.S. Engasheva // В сборнике: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering. Krasnoyarsk, Russian Federation, 2021. — С. 12202.
18. Pesticide residues in food — 1997, Toxicological and environmental evaluations 1994 <http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr09.htm>
3. Dimov I., Kapli na holku rolclub combo — novoe vysokoeffektivnoe sredstvo v bor'be s iksodovymi kleshchami u koshek i sobak [Drops on the withers rolclub combo — a new highly effective tool in the fight against ixodic mites in cats and dogs], *VetPharma*, 2012, No. 1-2 (6-7), pp. 54-56.
4. Otchet EMEA EALS/PDK/746/00-Okonchatel'naya versiya Iyul' 2000 g (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
5. Otchet EMEA/MRL/537/98-FINAL YAnvar' 1999 g. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
6. Otchet EALS/PDK/486/98 — Okonchatel'naya versiya Noyabr' 1998 g. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
7. *Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 29.08.2014 g. №51 «Ob utverzhenii SP 2.2.1.3218-14 «Sanitarno-epidemiologicheskie trebovaniya k ustrojstvu, oborudovaniyu i sodержaniyu eksperimental'no-biologicheskikh klinik (vivariyev)»* [Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation No. 51 dated 29.08.2014 «On approval of SP 2.2.1.3218-14 «Sanitary and epidemiological requirements for the device, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums)»].
8. *Pravila laboratornoj praktiki*. Prikaz Ministerstva zdravooхранeniya Rossijskoj Federacii № 708n ot 23.08.2010. [Rules of laboratory practice. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 708n of 23.08.2010].
9. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. CHast' pervaya*, Pod red. A.N. Mironova. [Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Part One], Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
10. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*, Pod obshch. Chlenakorrespondenta RAMN, professora red. R.U. Habrieva [Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances, Under the total. corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor R.U. Khabriev], Moscow, Medicina, 2005, 832 p.
11. Bushey D.F., *Fipronil mode of action research summary*. Unpublished memo prepared by Rhone-Poulenc Agrochimie Co., Research Triangle Park Biochemistry Group. Submitted to WHO by Rhone-Poulenc, Inc., Research Triangle Park, NC, USA, 1993. https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15191-fipronil-prf-vol2-animal-safety-literature_0.pdf.
12. Cole L.M., Nicholson R.A., Casida J.E., Action of phcnlypyrazolc insecticides at the GABA-gated chloride channel, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 1993, No. 46, pp. 47-54.
13. EMEA/MRL/486/98 — FINAL 1. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
14. EMEA/MRL/537/98 — FINAL 1. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
15. EMEA/MRL/746/00 — FINAL 1. (https://fsvps.gov.ru/fsvps-docs/ru/importExport/ssagpz/files/gso_2481.pdf).
16. Gant D.B., Chalmers A.E., Wolff M.A., *Fipronil: A novel insecticide acting at the GABA receptor*. Poster presented at the Eighth International Congress of Pesticide Chemistry, Washington DC by Rhone-Poulenc Agrochimie Co., Department of Biochemistry/Biotechnology, Research Triangle Park, NC, 1994.
17. Vasilevich, F.I., Kalmykov, V.V., Nikanorova, A.M., Koroleva, E.V., Engasheva, E.S. *Analytical and computational analytical mathematical models of the mosquito population in the middle zone of the Russian Federation*, V sbornike: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. Krasnoyarsk Science and Technology City Hall of the Russian Union of Scientific and Engineering. Krasnoyarsk, Russian Federation, 2021, pp. 12202.
18. Pesticide residues in food — 1997, Toxicological and environmental evaluations 1994 (<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v097pr09.htm>).

References

1. Vasilevich F.I., Nikanorova A.M., Transmissivnye parazitarnye zoonozy Kaluzhskoj oblasti [Transmissible parasitic zoonoses of the Kaluga region], *Rossijskij parazitologicheskij zhurnal*, 2020, Vol. 14, No. 4, pp. 50-56.
2. GOST 12.1.007-76 SSBT. *Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti (s izmeneniyami N 1, 2)* [Harmful substances. Classification and general safety requirements (with Amendments N 1, 2)].