

# №3–2024

МАЙ–ИЮНЬ/MAY–JUNE

# ВЕТЕРИНАРИЯ И КОРМЛЕНИЕ

Международный научный журнал открытого доступа

# VETERINARIA I KORMLENIE

International scientific journal of open access



Журнал включен в  
ВАК – квартиль №1, RSCI, РИНЦ,  
ядро РИНЦ, CrossRef, Agris,  
отраслевые СМИ Минсельхоза РФ

ISSN:1814-9588

DOI:10.30917/1814-9588

Подписка – Почта России ПН631



Журнал награжден  
медалями

## В новый состав Правительства Российской Федерации вошли:



Дмитрий Николаевич Патрушев  
Заместитель Председателя Правительства  
Российской Федерации  
Дата вступления в должность: 14.05.2024



Оксана Николаевна Лут  
Министр сельского хозяйства  
Российской Федерации  
Дата вступления в должность: 14.05.2024



Валерий Николаевич Фальков  
Министр науки и высшего образования  
Российской Федерации  
Дата вступления в должность: 21.01.2020



Сергей Сергеевич Кравцов  
Министр просвещения Российской Федерации  
Дата вступления в должность: 21.01.2020



Александр Александрович Козлов  
Министр природных ресурсов и экологии  
Российской Федерации  
Дата вступления в должность: 10.10.2020

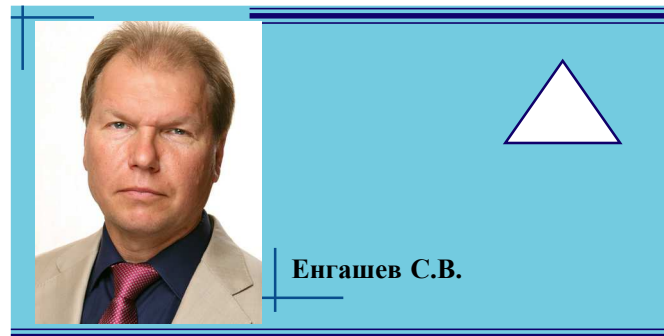
## СОДЕРЖАНИЕ

|  |     |
|--|-----|
| Евразийскому экономическому союзу - 10 лет!<br>Субботин В.В., Алексеева Е.Ю., Бурба Г.Л., Испуллаев А.И., Крохин П.В., Пономарев А.Б.,<br>Родина Н.А., Ситников В.Ф., Смолина А.И., Сологуб Ю.А., Харламова А.В.               | 4   |
| Проблемы производства экологически безопасной продукции животноводства и пути их решения<br>Смирнов А.М., Тюрин В.Г., Семёнов В.Г.   | 12  |
| Опыт лечения тейлериоза крупного рогатого скота<br>Абдулмагомедов С.Ш., Бакриева Р.М.  | 19  |
| Реакция пищеварения цыплят-бройлеров на соевый шрот и жмых (ЭкоСоя)<br>Беззубенко Д.Д., Вертипрахов В.Г., Сергеенкова Н.А., Еременко В.В.  | 22  |
| Возрастные изменения биохимических и клинических показателей крови цыплят-бройлеров<br>Боголюбова Н.В., Некрасов Р.В., Рыков Р.А., Зеленченкова А.А.   | 27  |
| Возрастные клиничко-биохимические особенности гибридных ремонтных свинок 25-35-дневного возраста<br>Владимиров Г.И.  | 34  |
| Эффективность левофлоксацина при экспериментальной Salmonella infantis-инфекции цыплят<br>Горбанёва А.С., Скворцов В.Н., Юрин Д.В., Мазур А.Д., Лаишевцев А.И., Лопунов С.В.   | 40  |
| Пищеварительные процессы в организме овец при включении в рацион сухой формы культуральной жидкости Asp.orgyzae<br>Девяткин В.А.   | 42  |
| Биоэквивалентность препаратов "Дорамектин АВ3" и "Дектомакс" при применении КРС и свиньям<br>Енгашев С.В., Комаров А.А, Гончарова Е.Н., Габидуллина Д.Э., Козлов С.В., Никанорова А.М.   | 47  |
| Коррекция метаболического дисбаланса высокопродуктивных коров в перинатальном периоде<br>Ерыженская Н.Ф.   | 53  |
| Эффективность применения технологии "Биофлок" в аквакультуре<br>Илюшина П.С., Бригида А.В., Мамонова А.С.  | 57  |
| Использование стимуляторов роста природного происхождения при культивировании микобактерий туберкулёза<br>Ионина С.В., Донченко А.С.   | 61  |
| Взаимодействие эпоксирированного соевого масла (ЭСМ) с первичными аминами как способ формирования поверхностно-активных веществ<br>Клименко А.И., Зубенко А.А., Чекрышева В.В., Фетисов Л.Н., Святогорова А.Е., Авраменко А.С. | 65  |
| Эффективность лекарственного препарата Гамавит в комплексной терапии заболеваний животных<br>Крашенинников А.Е., Обрывин В.Н., Матвеев А.В., Мельникова В.М.   | 69  |
| Живые корма: важность использования в аквакультуре для кормления личинки рыб<br>Мамонова А.С., Бригида А.В.  | 80  |
| Эпизоотологические особенности эймериозов кур в хозяйствах промышленного типа Республики Дагестан<br>Махиева Б.М., Дагаева А.Б.  | 83  |
| Влияние жира Черной львинки на резистентность молодняка крупного рогатого скота<br>Некрасов Р.В., Никанова Д.А., Чабаев М.Г., Туаева Е.В., Бутенко А.И.  | 87  |
| История развития научных исследований по ветеринарной медицине в 1871-1960 гг. в Якутии<br>Неустроев М.П., Черосов М.М., Васильева С.А.  | 92  |
| Питательная ценность кормов и кормление якутской породы скота в Центральной Якутии<br>Попов Р.Г., Слепцов Е.С., Попова Н.В., Андреева М.В.   | 97  |
| Структурно-функциональная характеристика некоторых белков вируса африканской чумы свиней<br>Равилов Р.Х., Фролов Г.С., Мингалеев Д.Н., Галеева А.Г., Ефимова М.А., Гарипов Л.Н., Хисамутдинов А. Г.                            | 102 |
| Влияние кормовых добавок на основе различных форм цинка на эффективность птицеводства<br>Севостьянова О.И., Шахова В.Н., Киреев И.В., Кастарнова Е.С.  | 105 |
| Анатомо-клиническое обоснование риска возникновения мастопатий у крупного рогатого скота<br>Слесаренко Н.А., Хрусталева Е.Н., Широкова Е.О.  | 109 |
| Эффективность мази "Каланхол-вет" (С) при лечении гнойно-катарального мастита у кошек<br>Чекрышева В.В.  | 113 |
| Эпизоотическая обстановка по оспе овец в Корочанском уезде Курской губернии в конце XIX - начале XX веков<br>Щеглова А.С., Скворцов В.Н., Юрин Д.В., Степанова Т.В.  | 118 |

Публикуется на принципах открытого доступа  
Published under an open access license  
Creative Commons Attribution 4.0 International License.

DOI CrossRef:10.30917/ATT-VK-1814-9588-2024-3-8  
УДК 619-615.33

## Биоэквивалентность препаратов "Дорамектин АВЗ" и "Дектомакс" при применении КРС и свиньям



Енгашев С.В.

<sup>1</sup>Енгашев С.В., доктор ветеринарных наук, академик РАН, профессор, admin@vetmag.ru, ORCID:0000-0002-7230-0374

<sup>2</sup>Комаров А.А., доктор биологических наук, профессор РАН, профессор кафедры ветеринарной медицины, akomarov1965@gmail.com, ORCID:0000-0003-2799-6760

<sup>3</sup>Гончарова Е.Н., кандидат химических наук, заведующий лабораторией изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств, goncharova.e@vetmag.ru, ORCID:0000-0002-2207-3257

<sup>3</sup>Габидуллина Д.Э., старший научный сотрудник лаборатории изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств, bryskina.d@vetmag.ru, ORCID:0009-0007-8722-9009

<sup>3</sup>Козлов С.В., старший научный сотрудник лаборатории изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств, ksv-17@mail.ru, ORCID:0009-0000-8124-0441

<sup>4</sup>Никанорова А.М., доктор ветеринарных наук, доцент, профессор кафедры биологии и экологии, Annushkanikanorova@gmail.com, ORCID:0000-0003-1868-7464

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина", Россия, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)", Россия, г. Москва

<sup>3</sup>ООО "МИП "Академия инноваций", Россия, г. Москва

<sup>4</sup>Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского, Россия, г. Калуга

**Ключевые слова:** "Дорамектин АВЗ", "Дектомакс", дорамектин, биоэквивалентность, фармакокинетика, крупный рогатый скот, свиньи

**Резюме.** В статье описано научное исследование по изучению биоэквивалентности лекарственных препаратов "Дорамектин АВЗ" (исследуемый препарат – разработан ООО "НВЦ Агроветзащита, Россия) и "Дектомакс" (референтный препарат – разработан "Zoetis Inc.", США) при подкожном введении крупному рогатому скоту и внутримышечном введении свиньям. Было сформировано по принципу аналогов по 2 группы каждого вида животных по 6 особей в группе. В опыте использовался

## Bioequivalence of "Doramectin AVZ" and "Dectomax" preparations when administered to cattle and pigs

<sup>1</sup>Engashev S.V., <sup>2</sup>Komarov A.A., <sup>3</sup>Goncharova E.N., <sup>3</sup>Gabidullina D.E., <sup>3</sup>Kozlov S.V., <sup>4</sup>Nikanorova A.M.

<sup>1</sup>FGBOU VO "Moscow state Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology - MVA by K.I. Skryabin", Moscow

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)", Moscow

<sup>3</sup>MIP Academy of Innovations LLC, Moscow

<sup>4</sup>Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovsky, Kaluga

**Keywords:** "Doramectin AVZ", "Dectomax", doramectin, bioequivalence, pharmacokinetics, cattle, pigs

**Abstract.** The article describes a scientific study of "Doramectin AVZ" (studied drug - developed by AVZ Ltd, Russia) and "Dectomax" (reference drug - developed by "Zoetis Inc.", USA) bioequivalence at subcutaneous administration to cattle and intramuscular administration to pigs. According to the analogues' principle two groups of each animal species were formed, with 6 animals in each. A parallel research design was used in the experiment. The biological material (blood) sampling was carried out from cattle prior to the drug's administration, and 6, 12 hours, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 days after it. The biological material (blood) sampling was carried out from pigs prior the drug's administration, and 4, 8, 12 hours, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30 days after it. The drugs were administered once, and then the active pharmaceutical ingredient's concentrations in the blood plasma of the tested animals were monitored. The obtained data were used to assess the studied and reference drugs' bioequivalence. The 90% confidence intervals of doramectin maximum concentrations ratios  $C_{maxT}/C_{maxR}$  determined during the study after a single subcutaneous administration of the studied and reference drugs to cattle were [82.2; 101.5], and [98.0; 103.3] for pigs, after a single intramuscular administration of the studied and reference drugs. The 90% confidence intervals of doramectin under pharmacokinetic curves areas' ratios  $AUC_{0-T}/AUC_{0-IR}$  determined during the study after a single subcutaneous administration of the studied and reference drugs to cattle were [84.7; 88.3], and [105.3; 108.6] for pigs, after a single intramuscular of the studied and reference drugs' administration. The 90% confidence intervals of doramectin maximum concentrations ratios'  $C_{maxT}/C_{maxR}$  and  $AUC_{0-T}/AUC_{0-IR}$  in blood plasma of cattle and pigs determined during the study are within the range of 80-125%. "Doramectin AVZ" and "Dectomax" drugs are bioequivalent when administered subcutaneously and intramuscularly to cattle and pigs, respectively.

### Для цитирования / For citation

Биоэквивалентность препаратов "Дорамектин АВЗ" и "Дектомакс" при применении КРС и свиньям / С.В. Енгашев, А.А. Комаров, Е.Н. Гончарова [и др.] // Ветеринария и кормление. – 2024. – №3. – С.47–52.  
Bioequivalence of "Doramectin AVZ" and "Dectomax" preparations when administered to cattle and pigs / S.V. Engashev, A.A. Komarov, E.N. Goncharova [et al.] // Veterinaria i kormlenie. – 2024. – #3. – P.47–52.

параллельный дизайн исследования. Отбор биологического материала (кровь) проводился от КРС до введения препарата, и через 6, 12 ч, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 суток после введения. Отбор биологического материала (кровь) проводился от свиней до введения препарата, и через 4, 8, 12 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30 суток после введения. Препараты вводили однократно и после в процессе исследования контролировали концентрации ДВ в плазме крови испытуемых животных. Полученные данные использовали для оценки биоэквивалентности исследуемого и референтного препаратов. Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений максимальных концентраций дорамектина  $C_{maxT}/C_{maxR}$  после однократного подкожного применения исследуемого и референтного препаратов КРС составили [82,2; 101,5], после однократного внутримышечного применения исследуемого и референтного препаратов свиньям составили [98,0; 103,3].

Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений площадей под фармакокинетическими кривыми дорамектина  $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$  после однократного подкожного применения исследуемого и референтного препаратов КРС составили [84,7; 88,3], после однократного внутримышечного применения исследуемого и референтного препаратов свиньям составили [105,3; 108,6].

Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений  $C_{maxT}/C_{maxR}$  и  $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$  дорамектина в плазме крови КРС и свиней находятся в пределах диапазона 80–125 %. Препараты "Дорамектин АВЗ" и "Дектомакс" являются биоэквивалентными при подкожном и внутримышечном введении крупному рогатому скоту и свиньям соответственно.

Таблица 1. Сведения об экспериментальных животных  
Table 1. Information about experimental animals

|            | Исследование на КРС | Исследование на свиньях |
|------------|---------------------|-------------------------|
| Возраст    | 2 года              | 6-8 мес.                |
| Масса*     | 571-625 кг          | 83-94 кг                |
| Пол        | ♀                   | ♂                       |
| Количество | 12                  | 12                      |

\* Масса всех животных находилась в пределах заданных диапазонов, при этом группы формировались с таким расчетом, чтобы отклонение индивидуальных масс тела от среднего в группе не превышало 10%.

Таблица 2. Опыт на КРС  
Table 2. Experiment on cattle

| Группа 1 (6 коров)   | Группа 2 (6 коров)                                    |
|--|---|
| Введение «Дорамектин АВЗ» однократно, подкожно, отбор проб | Введение «Дектомакс» однократно, подкожно, отбор проб |

Таблица 3. Опыт на свиньях  
Table 3. Experiment on pigs

| Группа 1 (6 свиней)   | Группа 2 (6 свиней)  |
|---|--|
| Введение «Дорамектин АВЗ» однократно, внутримышечно, отбор проб | Введение «Дектомакс» однократно, внутримышечно, отбор проб |

Таблица 4. Статистические параметры разработанной методики определения дорамектина в плазме крови.  
Table 4. Statistical parameters of the developed method for determining doramectin in blood plasma.

| Матрица      | Аналитический диапазон нг/мл | Правильность, % | % CV |
|--------------|------------------------------|-----------------|------|
| Плазма крови | 0.5-500                      | От -8 до 8      | 5-16 |

## Введение

Борьба с распространенными паразитомами сельскохозяйственных животных является важной задачей в системе ветеринарных мероприятий. Особенно большой экономической ущерб эндо- и эктопаразиты наносят в области молочного, мясного скотоводства и свиноводства [2-3]. Даже при незначительном поражении гельминтами уменьшается прирост массы тела у свиней в среднем на 18%, а расход корма увеличивается более чем на 30%. Потери приростов массы тела крупного рогатого скота, например, при диктиокаулезе снижаются на 10–12% [2-3; 9-11]. Необходима грамотная дегельминтизация животных с целью их оздоровления, снижения зараженности и уменьшения экономических потерь [3]. Новый отечественный препарат "Дорамектин АВЗ" (Doramectin AVZ) (далее – Исследуемый препарат), разработанный ООО "НВЦ Агроветзащита". В состав препарата входит действующее вещество – дорамектин (10 мг/мл) и вспомогательные вещества, представляет собой раствор для инъекций. Относится к лекарственным препаратам фармакотерапевтической группы – противопаразитарные средства класса макроциклических лактонов.

Препарат "Дектомакс" (далее – Референтный препарат), разработан "Zoetis Inc.", США, в качестве действующего вещества содержит дорамектин – 10 мг/мл и вспомогательные вещества. Является прозрачным раствором для инъекций светло-желтого цвета. Действующее вещество – дорамектин (25-циклогексил-5-О-диметил-25-ди{1-метилпропил} авермектин А1а) обладает широким спектром инсектицидного, нематодоцидного и акарицидного действия; активен против нематод желудочно-кишечного тракта, легких, подкожной клетчатки, слезных протоков, личинок оводов, а также вшей, кровососок, саркоптоидных и иксодовых клещей. Дорамектин связывается с рецепторами клеток мышечной и нервной ткани, повышает проницаемость мембран для ионов хлора, вызывая блокаду проведения нервных импульсов, что приводит к параличу и гибели паразитов. В связи с тем, что у млекопитающих эти рецепторы локализованы только в центральной нервной системе, а дорамектин не проникает через гематоэнцефалический барьер, его применение в рекомендуемых дозах для теплокровных животных не опасно [10].

**Цель исследования:** изучить биоэквивалентность препарата "Дорамектин АВЗ" и препарата "Дектомакс" при подкожном введении крупному рогатому скоту и внутримышечном введении свиньям.

## Материалы и методы

Исследования выполнялись согласно Приказу 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". Также в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986).

Исследования проводились на базе трех научно-исследовательских площадок: лаборатория изучения фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств ООО МИП "Академия инноваций", г. Москва; испытательная лаборатория ООО "АВЗ С-П", Московская область, г. Сергиев Посад; ВНИИФБиП – филиал ФГБНУ ФИЦ

Таблица 5. Индивидуальные и усредненные значения фармакокинетических параметров дорамектина у КРС при подкожном введении Исследуемого и Референтного препаратов.

Table 5. Individual and average values of pharmacokinetic parameters of doramectin in cattle with subcutaneous administration of the study and Reference medical products.

| № жив-го | Препарат       | $C_{max}$<br>(нг/мл) | $AUC_{0-t}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-\infty}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-t}$<br>/ $AUC_{0-\infty}$ | $T_{max}$<br>(ч) | $t_{1/2\beta}$<br>(ч) |
|----------|----------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------|
| 1        | Дорамектин АВЗ | 36,0                 | 11573,6                  | 11690,7                       | 0,99                              | 96,0             | 106,8                 |
| 2        | Дорамектин АВЗ | 23,2                 | 10943,2                  | 11970,3                       | 0,91                              | 96,0             | 275,9                 |
| 3        | Дорамектин АВЗ | 23,3                 | 10391,7                  | 10883,1                       | 0,95                              | 96,0             | 205,2                 |
| 4        | Дорамектин АВЗ | 24,0                 | 11406,6                  | 13011,3                       | 0,88                              | 96,0             | 316,9                 |
| 5        | Дорамектин АВЗ | 23,8                 | 9611,6                   | 10296,3                       | 0,93                              | 96,0             | 210,0                 |
| 6        | Дорамектин АВЗ | 74,0                 | 17475,7                  | 17559,1                       | 1,00                              | 96,0             | 101,4                 |
| Среднее  |                | 34,05                | 11900,38                 | 12568,47                      | 0,94                              | 96,0             | 202,71                |
| СКО      |                | 20,21                | 2823,68                  | 2616,63                       | 0,05                              | 0,00             | 87,08                 |
| ОСКО     |                | 59,34                | 23,73                    | 20,82                         | 4,83                              | 0,00             | 42,96                 |
| № жив-го | Препарат       | $C_{max}$<br>(нг/мл) | $AUC_{0-t}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-\infty}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-t}$<br>/ $AUC_{0-\infty}$ | $T_{max}$<br>(ч) | $t_{1/2\beta}$<br>(ч) |
| 7        | Дектомакс      | 39,3                 | 14387,9                  | 16573,4                       | 0,87                              | 144,0            | 434,1                 |
| 8        | Дектомакс      | 51,5                 | 16401,8                  | 16594,9                       | 0,99                              | 72,0             | 140,9                 |
| 9        | Дектомакс      | 43,9                 | 16174,8                  | 16738,0                       | 0,97                              | 96,0             | 196,2                 |
| 10       | Дектомакс      | 24,1                 | 12085,5                  | 14961,2                       | 0,81                              | 96,0             | 390,8                 |
| 11       | Дектомакс      | 36,3                 | 12008,2                  | 13115,7                       | 0,92                              | 72,0             | 293,0                 |
| 12       | Дектомакс      | 18,1                 | 10876,5                  | 14529,0                       | 0,75                              | 120,0            | 533,0                 |
| Среднее  |                | 35,56                | 13655,77                 | 15418,67                      | 0,88                              | 100,00           | 331,32                |
| СКО      |                | 12,44                | 2337,80                  | 1467,11                       | 0,09                              | 28,06            | 148,84                |
| ОСКО     |                | 34,99                | 17,12                    | 9,52                          | 10,51                             | 28,06            | 44,92                 |

Таблица 6. Индивидуальные и усредненные значения фармакокинетических параметров дорамектина у свиней при внутримышечном введении Исследуемого и Референтного препаратов.

Table 6. Individual and average values of pharmacokinetic parameters of doramectin in pigs with intramuscular administration of the Study and Reference drugs.

| № жив-го | Препарат       | $C_{max}$<br>(нг/мл) | $AUC_{0-t}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-\infty}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-t}$<br>/ $AUC_{0-\infty}$ | $T_{max}$<br>(ч) | $t_{1/2\beta}$<br>(ч) |
|----------|----------------|----------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------|
| 1        | Дорамектин АВЗ | 47,6                 | 8084,1                   | 8139,1                        | 0,99                              | 48,0             | 63,6                  |
| 2        | Дорамектин АВЗ | 43,8                 | 6389,9                   | 6541,2                        | 0,98                              | 48,0             | 78,3                  |
| 3        | Дорамектин АВЗ | 44,8                 | 7322,2                   | 7395,6                        | 0,99                              | 48,0             | 90,8                  |
| 4        | Дорамектин АВЗ | 62,7                 | 6804,1                   | 6878,7                        | 0,99                              | 48,0             | 84,8                  |
| 5        | Дорамектин АВЗ | 47,6                 | 6664,2                   | 6924,0                        | 0,96                              | 48,0             | 250,2                 |
| 6        | Дорамектин АВЗ | 54,6                 | 6389,3                   | 6535,5                        | 0,98                              | 48,0             | 37,5                  |
| Среднее  |                | 50,18                | 6942,28                  | 7069,00                       | 0,98                              | 48,00            | 100,85                |
| СКО      |                | 7,20                 | 656,56                   | 611,94                        | 0,01                              | 0,00             | 75,59                 |
| ОСКО     |                | 14,35                | 9,46                     | 8,66                          | 1,18                              | 0,00             | 74,95                 |
| № жив-го | Препарат       | $C_{max}$<br>(нг/мл) | $AUC_{0-t}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-\infty}$<br>(нг/мл*ч) | $AUC_{0-t}$<br>/ $AUC_{0-\infty}$ | $T_{max}$<br>(ч) | $t_{1/2\beta}$<br>(ч) |
| 7        | Дектомакс      | 37,1                 | 6494,2                   | 7110,8                        | 0,91                              | 48,0             | 95,6                  |
| 8        | Дектомакс      | 55,0                 | 5260,1                   | 5271,6                        | 1,00                              | 48,0             | 38,0                  |
| 9        | Дектомакс      | 55,2                 | 6689,5                   | 6692,0                        | 1,00                              | 24,0             | 28,8                  |
| 10       | Дектомакс      | 55,4                 | 6595,2                   | 6603,6                        | 1,00                              | 48,0             | 48,5                  |
| 11       | Дектомакс      | 34,0                 | 5183,8                   | 5194,3                        | 1,00                              | 48,0             | 38,1                  |
| 12       | Дектомакс      | 69,3                 | 9386,1                   | 9401,9                        | 1,00                              | 48,0             | 136,8                 |
| Среднее  |                | 50,99                | 6601,51                  | 6712,38                       | 0,98                              | 44,00            | 64,29                 |
| СКО      |                | 13,19                | 1522,00                  | 1535,24                       | 0,03                              | 9,80             | 42,71                 |
| ОСКО     |                | 25,86                | 23,06                    | 22,87                         | 3,53                              | 22,27            | 66,43                 |



ВИЖ им. Л.К. Эрнста (Калужская обл. г. Боровск). Изучение биоэквивалентности препаратов проводилось на свиньях и крупном рогатом скоте. Сведения об экспериментальных животных представлены в таблице 1.

Масса всех животных находилась в пределах заданных диапазонов, при этом группы формировались с таким расчетом, чтобы отклонение индивидуальных масс тела от среднего в группе не превышало 10%.

По принципу аналогов были сформированы две группы КРС и две группы свиней по 6 животных в каждой. В группы были отобраны клинически здоровые животные, не подвергавшиеся лекарственному воздействию более 30 суток до начала проведения эксперимента. В опыте использовался параллельный дизайн исследования (Таблицы 2, 3). Была выбрана параллельная схема по причине того, что действующее вещество имеет очень длительный период полувыведения, в связи с чем проведение перекрестного опыта нецелесообразно, так как повышается риск присутствия остаточных количеств дорамектина после первого периода обработки [1; 4-7]. Оценка состояния животных проводилась перед применением препарата и во время отбора проб.

После введения препаратов выполнялся отбор биологических образцов в заданные сроки, их анализ на содержание действующего вещества в плазме крови испытуемых животных. Отбор биологического материала (кровь) проводился от КРС до введения препарата, и через 6, 12 ч, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 суток после введения. Отбор биологического материала (кровь) проводился от свиней до введения препарата, и через 4, 8, 12 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30 суток после введения. Образцы крови отбирали в количестве не менее 4 мл в пробирки с гепарином, центрифугировали при 3000–3500 об/мин и 4°C в течение 15 мин, отделяли плазму во вторичные (транспортные) пробирки. В процессе исследования контролировали следующие параметры: концентрации ДВ в плазме крови КРС и свиней. Полученные данные использовали для оценки биоэквивалентности исследуемого и референтного препаратов. *Методика определения содержания дорамектина в плазме крови.*

Концентрацию дорамектина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) из-за универсальности, селективности и чувствительности [4-7]. Диапазон измерений разработанной методики составил 0,5–500 нг/мл плазмы крови. Пробоподготовка включала: экстракцию охлажденным ацетонитрилом, разбавление деионизованной водой и очистку с помощью твердофазной экстракции с сорбентом С18. В

Таблица 7. Результаты дисперсионного анализа (КРС)  
Table 7. ANOVA results (cattle)

|   | $C_{maxT}/C_{maxR}$ | $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$ |
|---|---------------------|-------------------------|
| Однородность результатов референтного и исследуемого препаратов         | $p = 0,72$          | $p = 0,67$              |
| Среднеквадратическая ошибка (MSE)                                       | 0.186               | 0.037                   |
| 90% доверительный интервал соотнош. T/R, логарифмически преобразованный | [-0.196; 0.015]     | [-0.166; -0.124]        |
| 90% доверительный интервал соотношения T/R, арифметический, в %         | [82.2; 101.5]       | [84.7; 88.3]            |

Таблица 8. Результаты дисперсионного анализа (свиньи)  
Table 8. ANOVA results (pigs)

|   | $C_{maxT}/C_{maxR}$ | $AUC_{0-tT}/AUC_{0-tR}$ |
|---|---------------------|-------------------------|
| Однородность результатов референтного и исследуемого препаратов         | $p = 0,96$          | $p = 0,50$              |
| Среднеквадратическая ошибка (MSE)                                       | 0,047               | 0,027                   |
| 90% доверительный интервал соотнош. T/R, логарифмически преобразованный | [-0,021; 0,033]     | [0,051; 0,083]          |
| 90% доверительный интервал соотношения T/R, арифметический, в %         | [98,0; 103,3]       | [105,3; 108,6]          |

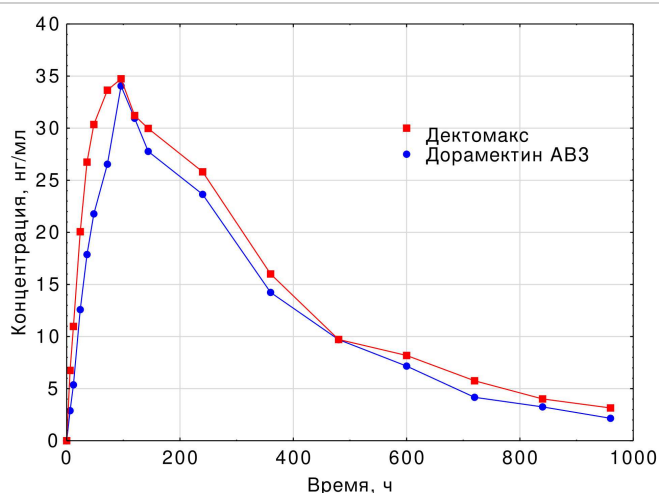


Рисунок 1. Фармакокинетические профили дорамектина после подкожного введения препаратов "Дорамектин АВЗ" и "Дектомакс" крупному рогатому скоту, по средним значениям (n=6).

Figure 1. Pharmacokinetic profiles of doramectin after subcutaneous administration of Doramectin AVZ and Dectomax to cattle, based on average values (n=6).

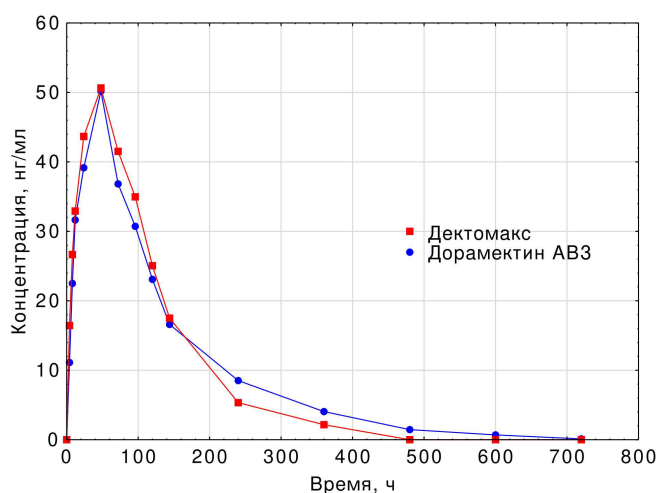


Рисунок 2. Фармакокинетические профили дорамектина после внутримышечного введения препаратов "Дорамектин АВЗ" и "Дектомакс" свиньям, по средним значениям (n=6).

Figure 2. Pharmacokinetic profiles of doramectin after intramuscular administration of Doramectin AVZ and Dectomax to pigs, based on average values (n=6).

качестве подвижных фаз использовали 25мМ раствор ацетата аммония в воде и 5мМ раствор формиата аммония в метаноле, хроматографическое разделение проводили на колонке Synergi Fusion-RP. Градуировочную характеристику строили при помощи матричной градуировки. Методика определения дорамектина прошла валидацию в соответствии с требованиями международных документов по валидации [1; 4-7] с установлением аналитического диапазона, правильности, прецизионности, селективности, специфичности, эффекта матрицы, стабильности. Статистические параметры разработанной методики приведены в таблице 4. Статистическую обработку результатов проводили с использованием ПО Microsoft Excel 2013, ПО POKSolver, ПО Statistica. Для оценки фармакокинетики дорамектина при подкожном и внутримышечном введении применяли некомпартментную фармакокинетическую модель, в соответствии с нормативными требованиями.

### Результаты и обсуждение

Всего провели 8 аналитических циклов. Градуировочные кривые всех аналитических циклов и холостые пробы соответствовали критериям приемлемости. По результатам оценки образцов контроля качества все аналитические циклы признаны соответствующими критериям. Все аналитические циклы были признаны приемлемыми по всем измеряемым веществам.

*Оценка фармакокинетики дорамектина при подкожном введении КРС.* Индивидуальные и усредненные значения фармакокинетических параметров дорамектина у КРС после введения исследуемого и референтного препаратов представлены в таблице 5. Графические изображения усредненных фармакокинетических профилей представлены на рисунке 1.

После подкожного введения лекарственного препарата КРС дорамектин выявлен в плазме через 6 ч после введения, показатель  $T_{max}$  в среднем составил 96–100 ч для исследуемого и референтного препаратов. По литературным данным [10].  $T_{max}$  при подкожном введении КРС составляет 120–144 ч. В данном случае достижение максимальной концентрации наступает быстрее.  $C_{max}$  составила 34,1 нг/мл для исследуемого препарата и 35,5 нг/мл для референтного препарата, что сопоставимо с литературными данными, в которых указано  $C_{max}$  28–33 нг/мл [10]. Среднее значение периода полувыведения дорамектина из плазмы крови составило 203 ч для исследуемого препарата и 331 ч для референтного препарата.

*Оценка фармакокинетики дорамектина при внутримышечном введении свиньям.* Усредненные значения фармакокинетических параметров дорамектина у

свиней после введения исследуемого и референтного препаратов представлены в таблице 6. Графические изображения усредненных фармакокинетических профилей представлены на рисунке 2.

После внутримышечного введения лекарственного препарата свиньям дорамектин выявлен в плазме через 6 ч после введения, показатель  $T_{max}$  в среднем составил 44–48 ч для исследуемого и референтного препаратов, что согласуется с литературными данными [10], в которых указано, что время достижения максимальной концентрации у свиней при внутримышечном введении составляет 24–96 ч.  $C_{max}$  составила 50,1 нг/мл для исследуемого препарата и 51,0 нг/мл для референтного препарата. Параметр  $C_{max}$  оказался выше чем указано в литературных источниках 30 мг/мл [10]. Среднее значение периода полувыведения дорамектина из плазмы крови составило 101 ч для исследуемого препарата и 64 ч для референтного препарата.

*Оценка биоэквивалентности.* Продолжительность каждого периода у КРС и свиней составила 960 и 720 часов соответственно. Период полувыведения дорамектина составил у КРС от 101,4 до 533 ч, у свиней от 28,8 до 250,2 ч. Таким образом, продолжительность каждого периода отбора образцов составляла не менее 4 периодов полувыведения для действующего вещества и была достаточной. Значение  $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  для дорамектина составило 88–98%, что свидетельствует о достаточной продолжительности времени отбора проб.

НПКО аналитической методики составил 0,5 нг/мл, что соответствует критерию "не более 5% от  $C_{max}$ ", поскольку  $C_{max}$  составила не менее 18,1 нг/мл. С учетом указанного выше, дизайн исследования отвечал требованиям нормативных документов.

Полученные при фармакокинетическом анализе значения  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  были подвергнуты логарифмическому преобразованию с использованием натуральных логарифмов. Далее, для полученных данных была произведена оценка нормальности распределения значений, с использованием критерия Шапиро-Уилка.

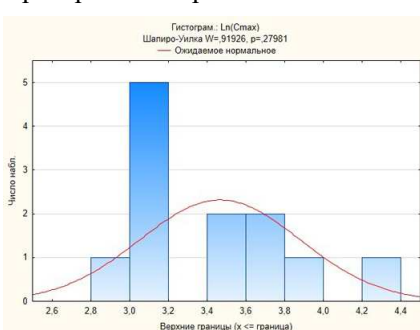


Рисунок 3. Распределение логарифмически преобразованных значений  $C_{max}$ , КРС

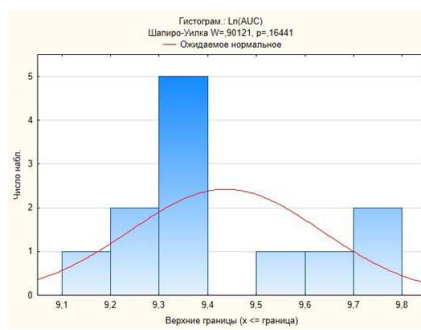


Figure 3. Distribution of logarithmically transformed  $C_{max}$  values, cattle  
Рисунок 4. Распределение логарифмически преобразованных значений  $AUC$ , КРС

Figure 4. Distribution of log-transformed  $AUC$  values, cattle.

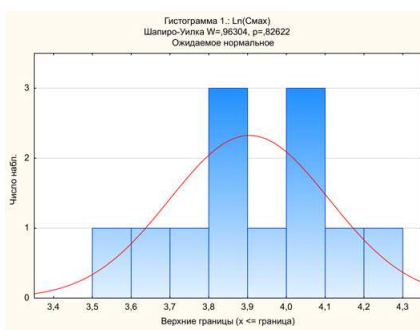


Рисунок 5. Распределение логарифмически преобразованных значений  $C_{max}$ , свиньи

Figure 5. Distribution of logarithmically transformed  $C_{max}$  values, pigs

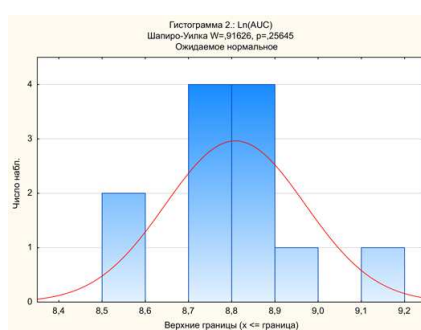


Рисунок 6. Распределение логарифмически преобразованных значений  $AUC_{0-t}$ , свиньи

Figure 6. Distribution of log-transformed  $AUC_{0-t}$  values, pigs

*Оценка биоэквивалентности – КРС.* Оценка показала, что значения  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-t}$  характеризуются логнормальным распределением ( $p > 0,05$ ), гистограммы приведены на рисунках 3 и 4. Далее результаты были подвергнуты дисперсионному анализу ANOVA, с оценкой однородности результатов, расчетом среднеквадратической ошибки и расчетом 90% доверительного интервала для отношений  $C_{\max T}/C_{\max R}$  и  $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$ , результаты представлены в таблице 7.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что 90% доверительные интервалы соотношений  $C_{\max T}/C_{\max R}$  и  $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$  дорамектина в плазме крови КРС находятся в пределах диапазона 80–125 %, и, следовательно, исследуемый и референтный препарат являются биоэквивалентными при подкожном введении крупному рогатому скоту.

*Оценка биоэквивалентности – свиньи.* Значения  $C_{\max}$  и  $AUC_{0-t}$  характеризуются логнормальным распределением ( $p > 0,05$ ), гистограммы приведены на рисунках 5 и 6. Результаты дисперсионного анализа представлены в таблице 8. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 90% доверительные интервалы соотношений  $C_{\max T}/C_{\max R}$  и  $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$  дорамектина в плазме крови свиней находятся в пределах диапазона 80–125 %, и, следовательно, исследуемый и референтный препарат являются биоэквивалентными при внутримышечном введении свиньям.

### Заключение

Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений максимальных концентраций дорамектина  $C_{\max T}/C_{\max R}$  после однократного подкожного применения исследуемого и референтного препаратов КРС составили [82,2; 101,5].

Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений максимальных концентраций дорамектина  $C_{\max T}/C_{\max R}$  после однократного внутримышечного применения исследуемого и референтного препаратов свиньям составили [98,0; 103,3].

Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений площадей под фармакокинетическими кривыми дорамектина  $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$  после однократного подкожного применения исследуемого и референтного препаратов КРС составили [84,7; 88,3].

Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений площадей под фармакокинетическими кривыми дорамектина  $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$  после однократного внутримышечного применения исследуемого и референтного препаратов свиньям составили [105,3; 108,6].

Определенные в ходе исследования 90% доверительные интервалы соотношений  $C_{\max T}/C_{\max R}$  и  $AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$  дорамектина в плазме крови КРС и свиней находятся в пределах диапазона 80–125 %. Препараты "Дорамектин АВЗ" и "Дектомакс" являются биоэквивалентными при подкожном и внутримышечном введении крупному рогатому скоту и свиньям соответственно.

### Перечень сокращений и обозначений

T – исследуемый препарат "Дорамектин АВЗ";  
R – референтный препарат "Дектомакс";  
НПКО – нижний предел количественного определения;  
ДВ – действующее вещество;  
 $C_{\max}$  – максимальная плазменная концентрация;  
 $t_{\max}$  – время достижения максимальной плазменной концентрации;  
 $AUC_{0-t}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема до последней определяемой кон-

центрации во временной точке t;

$AUC_{0-\infty}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема лекарственного препарата до бесконечности;

$AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$  – соотношение значений  $AUC_{0-t}$  и  $AUC_{0-\infty}$ ;

$C_{\max T}/C_{\max R}$  – отношение значений  $C_{\max T}$  и  $C_{\max R}$ ;

$C_{\max T}$  – максимальная плазменная концентрация действующего вещества после применения исследуемого препарата;

$C_{\max R}$  – максимальная плазменная концентрация действующего вещества после применения референтного препарата;  
 $AUC_{0-t}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема до последней определяемой концентрации во временной точке t для исследуемого препарата;

$AUC_{0-\infty R}$  – площадь под кривой "плазменная концентрация-время" с момента приема лекарственного препарата до бесконечности для референтного препарата;

$AUC_{0-t T}/AUC_{0-t R}$  – соотношение значений  $AUC_{0-t T}$  и  $AUC_{0-t R}$

### Литература

- Приказ от 6 марта 2018 г. №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 <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71802576/?ysclid=lpj26uxscn977807832>
- Василевич, Ф.И., Фауно-экологические особенности паразитирования иксодовых клещей Центральной части Восточно-европейской равнины / Ф.И. Василевич, А.М. Никанорова // Российский паразитологический журнал. - 2020. - Т. 14. - № 3. С. 11-17.
- Микулич, Е. Л. Эффективность применения нового противопаразитарного препарата "Эпримектин 1%" для профилактики и лечения нематодозов крупного рогатого скота и свиней / Е.Л. Микулич, В.Н. Белявский // Животноводство и ветеринарная медицина. - 2017. - №1. - С. 30-34
- EMA. Guideline in bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London (2011) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf)
- EMA/CVMP/ICH/463202/2009 VICH topic GL49: Studies to evaluate the metabolism and residues kinetics of veterinary drugs in human food-producing animals: validation of analytical methods used in residue depletion studies. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl49-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf))
- EMA/CVMP/ICH/751935/2013-Corr.1 VICH GL52 Bioequivalence: blood level bioequivalence study ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-cooperation-harmonisation-technical-requirements-registration-veterinary-medicinal\\_en-3.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-cooperation-harmonisation-technical-requirements-registration-veterinary-medicinal_en-3.pdf))
- EMA. Guideline in bioanalytical method validation. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use: London (2011) ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf))
- Papich, Mark G. Handbook of Veterinary Medicine, Fifth Edition. /Mark G. Papich//Elsevier. -2021. -Inc. <https://shop.elsevier.com/books/papich-handbook-of-veterinary-drugs/papich/978-0-323-70957-6>
- Plumb, D.C. Plumb's veterinary drug handbook / D.C. Plumb//, Wis: PharmaVet. - Stockholm. - 2011. - 1187 p.
- Toutain, P. L., Upson, D. W., Terhune, T. N., & McKenzie, M. E. (1997). Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Veterinary Parasitology*, 72, 3-8.
- Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Tenth Edition. Edited by Jim E. Riviere and Mark G. Papich. 2018 JohnWiley & Sons. [https://www.academia.edu/456666571/Veterinary\\_Pharmacology\\_and\\_Therapeutics\\_J\\_Riviere\\_M\\_Papich](https://www.academia.edu/456666571/Veterinary_Pharmacology_and_Therapeutics_J_Riviere_M_Papich)

### References

- Order No. 101 dated March 6, 2018 On approval of the rules for conducting a preclinical study of a medicinal product for veterinary use, a clinical trial of a medicinal product for veterinary use, a bioequivalence study of a medicinal product for veterinary use <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71802576/?ysclid=lpj26uxscn977807832>
- Vasilevich, F.I., Fauno-ecological features of parasitism of ixodid ticks in the Central part of the East European Plain / F.I. Vasilevich, A.M. Nikanorova // Russian Journal of Parasitology. - 2020. - T. 14. - No. 3. P. 11-17.
- Mikulich, E. L. Efficacy of the new antiparasitic drug "Eprimectin 1%" for the prevention and treatment of nematodes in cattle and pigs / E.L. Mikulich, V.N. Belyavsky // Animal husbandry and veterinary medicine. - 2017. - No. 1. - pp. 30-34