

**ИССЛЕДОВАНИЯ**

Свободный доступ

**Репеллентная и инсектицидная эффективность новой комбинации фипронила и перметрина против трех видов комаров (*Aedes albopictus*, *Aedes aegypti* и *Culex pipiens*) у собак**

Becky Fankhauser<sup>1\*</sup>, Pascal Dumont<sup>2</sup>, James S Hunter III<sup>1</sup>, John W McCall<sup>3</sup>, Christian Kaufmann<sup>4</sup>, Alexander Mathis<sup>4</sup>, David R Young<sup>5</sup>, Scott P Carroll<sup>6</sup>, Scott McCall<sup>3</sup>, S Theodore Chester<sup>1</sup> и Mark D Soll<sup>1</sup>

**Краткий обзор опубликованной статьи**

**Справочные данные:** для оценки репеллентной и инсектицидной активности комбинированного препарата на основе фипронила и перметрина (Фронтлайн Три-Акт) против трех видов комаров (*Aedes albopictus*, *Aedes aegypti* и *Culex pipiens*) у собак было проведено три лабораторных исследования.

**Методика:** в каждом исследовании использовались 16 здоровых взрослых собак, которые были распределены по двум группам. Восемь собак получали новый комбинированный препарат Фронтлайн Три-Акт для наружного применения на основе фипронила и перметрина в день исследования 0, а другие восемь собак использовались в качестве контроля и препарат не получали. Каждая собака имела контакт с комарами в экспериментальных условиях в дни исследования 1, 7, 14, 21 и 28 (а также в день 35 в исследовании с *A. aegypti*).

После 1-часового контактного периода все комары подсчитывались и характеризовались как живые или мертвые, напитавшиеся и ненапитавшиеся. Живые комары содержались в инсектарии, подсчет погибших комаров проводился через 4, 24 и 48 ч после контакта с собаками (РЕ) для *Aedes* spp. и 24 и 48 ч РЕ для *C. pipiens*. Репеллентная и инсектицидная активность определялись как процент снижения числа напитавшихся и живых комаров соответственно в группе, получавшей препарат Фронтлайн Три-Акт, в сравнении с контрольной группой, которая препарат не получала.

**Результаты:** репеллентная активность в отношении *A. albopictus* составляла  $\geq 93,4\%$  до 21-го дня включительно и  $86,9\%$  в день 28. Она составляла  $\geq 91,0\%$  до 35-го дня включительно в отношении *A. aegypti* и  $\geq 90,4\%$  до 28-го дня включительно в отношении *C. pipiens*. Инсектицидная активность в отношении *A. albopictus* составляла  $\geq 97,1\%$  через 24 ч РЕ, начиная с дня 7 до 28-го дня. Она составляла  $\geq 98,0\%$  в течение первых 3 недель и  $75,7\%$  в день 35 в отношении *A. aegypti* через 24 ч РЕ. Для *C. pipiens* инсектицидная активность варьировала от  $93,8\%$  (день 7) до  $30,9\%$  (день 28) через 48 ч РЕ.

**Заключение:** однократное наружное применение комбинированного препарата на основе фипронила и перметрина обеспечивает репеллентное действие против комаров у собак в течение минимум 4 недель. Таким образом, препарат может значительно снижать вероятность передачи возбудителей трансмиссивных заболеваний благодаря подавлению пищевого поведения комаров, а также способствовать снижению дискомфорта, связанного с укусами комаров. Кроме того, наблюдалась гибель комаров при контакте с собаками, получавшими препарат, что может использоваться в борьбе с комарами и, соответственно, болезнями, переносчиками которых они являются.

**Ключевые слова:** комары, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Culex pipiens*, перметрин, фипронил, собака, репеллентная активность, Фронтлайн Три-Акт

**Справочные данные**

Комары относятся к монофилетическому семейству насекомых Culicidae, которые встречаются практически во всех регионах на каждом континенте, за исключением Антарктиды, и имеют большое медицинское и ветеринарное значение [1]. Укусы комаров вызывают дискомфорт и раздражение кожи у мелких домашних животных, у некоторых животных они также могут вызывать развитие реакций гиперчувствительности.

Что более важно, комары являются переносчиками некоторых патогенов, имеющих ветеринарное значение, включая гельминтов, например *Dirofilaria repens* (подкожные филярии) и *Dirofilaria immitis* (сердечные черви), а также некоторые вирусы, поражающие как людей, так и собак.

Инвазия *Dirofilaria repens* обычно характеризуется поражением подкожной клетчатки у собак, при этом инвазированные животные могут быть клинически здоровыми, либо у них могут наблюдаться патологические изменения кожи различной степени выраженности [2]. Инвазия представляет собой зооноз и может вызывать разнообразные клинические проявления у людей, от слабо то тяжело выраженных. В последнее время наблюдается рост числа зарегистрированных случаев заболевания. *Culex* и *Aedes* являются наиболее важными видами, участвующими в распространении *D. repens* как у животных, так и у людей [3]. Дирофиляриоз с поражением сердца является тяжелым и потенциально смертельным

\*Адрес для корреспонденции: [becky.fankhauser@merial.com](mailto:becky.fankhauser@merial.com)

<sup>1</sup>Merial Limited, 3239 Satellite Blvd, Duluth, GA 30096, USA

Полная информация об авторах представлена в конце статьи.

© 2015 Fankhauser et al.; обладатель лицензии BioMed Central. Это статья открытого доступа, которая распространяется на основании международной лицензии Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), допускающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях информации, при условии соответствующей ссылки на оригинал. К данным, содержащимся в этой статье, применяется, если не указано иное, добровольный отказ авторских прав в пользу общественного достояния согласно лицензии Creative Commons (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>).

заболеванием собак, эндемичным для Соединенных Штатов Америки, большей части стран юга Европы, Австралии, некоторых стран Южной Америки и многих стран Азии [4]. Хотя многие виды комаров могут быть переносчиками сердечного дирофиляриоза, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* и *Culex pipiens* являются наиболее важными переносчиками этой болезни во многих частях мира [5-10]. Например, недавно было показано, что *C. pipiens* является наиболее эффективным естественным переносчиком *D. immitis* в эндемичных регионах Италии, о чем свидетельствует высокая интенсивность питания на собаках и высокая встречаемость *D. immitis* в организме комаров [11]. Хотя ветеринарное значение арбовирусов ниже, чем медицинское, они могут вызывать тяжелые болезни собак. Комары являются переносчиками вирусов, относящимся к трем семействам: Alphaviridae, Flaviviridae и Bunyaviridae [12]. К семейству Alphaviridae относятся вирусы комплексов, вызывающих энцефалит у лошадей, переносчиками данных вирусов являются комары *Aedes* spp. и *Culex* spp., эти же вирусы могут вызывать тяжелые неврологические симптомы у собак. Вирус Западного Нила и вирус японского энцефалита, относящиеся к семейству Flaviviridae, переносятся в основном комарами *Culex* spp. Вирус Западного Нила распространился из Африки в Европу, Азию и Северную Америку.

Серопревалентность у собак в эндемичных регионах является высокой, а клинические случаи заболевания хотя и редки, но могут характеризоваться выраженными симптомами. Известно, что три представителя семейства Bunyaviridae могут вызывать болезни у собак: вирус энцефалита Лакросса, передаваемый комарами *Aedes triseriatus* в Северной Америке, вирус Tensaw, передаваемый *Anopheles* spp. на юго-востоке Соединенных Штатов, и вирус лихорадки Рифт-Валли, передаваемый *Culex* spp. и *Aedes* spp. в Восточной Африке [12].

*Aedes albopictus* – азиатский тигровый комар, вероятно, представляет наибольшую угрозу для здравоохранения в Европе среди прочих видов комаров. Он считается самым активным инвазионным видом в мире, и в настоящее время наблюдается расширение его ареала несмотря на принимаемые меры по контролю за его распространением, особенно в Европе, где этот вид представляет собой одну из серьезных проблем [13]. Данный вид происходит из Юго-Восточной Азии, но за последние 30 лет распространился в Европе, Северной и Южной Америке, Африке, а также на некоторых островных территориях в Тихом и Индийском океанах [14]. В отличие от большинства видов комаров, *A. albopictus* питается в течение дня, что делает неэффективной ранее используемую стратегию профилактики укусов, согласно которой животные должны находиться в помещении в темное время суток [11]. Быстрое распространение, агрессивность, способность быть переносчиком как гельминтов, так и вирусов, а также питание в течение дня делает *A. albopictus* особенно опасным для собак.

Комплексный подход к контролю переносчиков и переносимых ими патогенов включает использование всех доступных стратегий для снижения бремени болезни, включая дополнительное применение паразитицидов и репеллентов (для купирования пищевого поведения комаров), позволяет обеспечить оптимальный уровень защиты против трансмиссивных заболеваний собак и людей в эндемичных регионах. Кроме того, в рамках данного подхода представляют интерес препараты, которые позволяют контролировать численность комаров в непосредственной близости от собак, получающих данные препараты.

Перметрин представляет собой пиретроид 1 типа, который обладает инсектицидной, акарицидной и репеллентной активностью. Перметрин в составе различных препаратов использовался для контроля эктопаразитов у животных-компаньонов, сельскохозяйственных животных, а также у людей. Было показано, что для успешной борьбы с комарами эффективны как монопрепараты, так и комбинированные препараты [9, 15, 16]. Фипронил – фенилпиразол, обладает как инсектицидной, так и акарицидной активностью. Фипронил использовался в составе спреев и препаратов спот-он для контроля инвазий блох и клещей у домашних животных-компаньонов [17-20].

Для собак был разработан новый комбинированный препарат широкого спектра действия против эктопаразитов, в состав которого входит фипронил 6,76 % и перметрин 50,48 % (Фронтлайн Три-Акт), он предназначен для ежемесячного наружного применения. Исследования, которые упоминаются в настоящей статье, были проведены для оценки репеллентной и инсектицидной активности данного комбинированного препарата против трех видов комаров (*A. albopictus*, *A. aegypti* и *C. pipiens*).

## Методика

### План исследования

Было проведено три исследования, имевших аналогичный план. В исследовании 1 использовались комары *A. albopictus*, в исследовании 2 – комары *A. aegypti*, а в исследовании 3 – *C. pipiens quinquefasciatus* (относятся к комплексу *C. pipiens*; данные комары при дальнейшем упоминании будут называться просто *C. pipiens*). Исследования 1 и 2 были проведены в США, а исследование 3 – в Швейцарии. Все исследования проводились в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики (GCP), которые приведены в Руководстве 9 Международной организации по гармонизации технических требований при регистрации ветеринарных лекарственных препаратов (VICH).

## Животные

Перед включением в каждое исследование 18 собак в экспериментальных условиях подвергались контакту с комарами для оценки активности пищевого поведения комаров в том или ином случае. Две собаки с наименьшим количеством напитавшихся комаров после периода экспозиции были исключены из исследования. Оставшиеся 16 собак были распределены в порядке убывания числа комаров, после чего было сформировано восемь блоков по две собаки в каждом. В пределах блоков каждая собака была случайным образом распределена в одну из двух групп. Участвовавшие в исследовании собаки были клинически здоровыми и принадлежали к породе бигль, в каждом исследовании принимали участие кобели и суки (10 кобелей и 6 сук в исследовании 1; 9 кобелей и 7 сук в исследовании 2; 7 кобелей и 9 сук в исследовании 3), они не имели контакта с препаратами против эктопаразитов в течение трех месяцев до начала исследования. Уход за собаками осуществлялся с учетом требований по благополучию животных компании Merial и регионального Комитета по уходу и использованию животных. Собаки содержались индивидуально в исследованиях 1 и 2, и в группах по 2 или 3 животных – в исследовании 3 (*C. pipiens*), в связи с региональными правилами, запрещающими индивидуальное содержание. Перед началом каждого исследования все собаки проходили ветеринарный осмотр для подтверждения клинического статуса и соответствия требованиям для участия в исследовании. В ходе каждого исследования все собаки проходили ежедневный осмотр для выявления каких-либо изменений клинического состояния.

## Лечение

Собаки в группе 1 препарат не получали и использовались в качестве контроля. Собаки в группе 2 получали однократно

наружно препарат, содержащий 6,76 % фипронила и 50,48 % перметрина. В исследованиях 1 и 2 (*A. albopictus* и *A. aegypti* соответственно) собаки получали препарат в рекомендованной дозе, которая рассчитывалась исходя из массы тела животного. В исследовании 3 (*C. pipiens*) каждая собака получала препарат в минимальной дозе (0,1 мл/кг; 6,76 мг/кг фипронила, 50,48 мг/кг перметрина) один раз, наружно. Во всех исследованиях при каждом введении общий объем препарата делился на две примерно равные части и наносился на кожу в области средней линии шеи. Одна часть наносилась между основанием черепа и лопатками, вторая впереди от лопаток. В течение 4 часов после введения препарата все собаки проходили осмотр для выявления возможных побочных реакций.

### **Комары**

Все комары были выращены в лабораторных условиях. В исследовании 1 использовались самки комара *A. albopictus* в возрасте от 5 до 10 дней. Комары *A. albopictus* были выращены из яиц, полученных из трех лабораторных колоний, находящихся в США (Гейнсвилл и Веро Бич, Флорида, а также Рали, Северная Каролина). В исследовании 2 использовались самки *A. aegypti* в возрасте от 4 до 5 дней (ливерпульская линия с черными глазами). В исследовании 3 использовались самки *C. pipiens* в возрасте от 7 до 14 дней. Эта линия была получена в Калифорнии, США, и культивировалась в Тулузе, Франция, с 1984 года и в Цюрихе, Швейцария, с 2011 года.

### **Контакт с комарами и проведение подсчетов**

Собаки были подвергнуты контакту с комарами в дни исследования 1, 7, 14, 21 и 28 (а также в день 35 в исследовании 2). Перед контактом каждая собака была подвергнута анестезии с использованием следующей комбинации препаратов, которые вводились внутримышечно: 11 мг/кг кетамина (Ketaset®, Zoetis) и 2,2 мг/кг ксилазина (Xylazine-20, Butler Co.); 0,02 мг/кг дексмететомидина (Dexdomitor®, Orion Corporation) и 0,2 мг/кг буторфанолола (Butorphanol®, Lloyd Laboratories); 2,9 мг/кг кетамина (Ketaset®, Zoetis) и 1,1 мг/кг ксилазина (AnaSed®, Lloyd Laboratories); или 0,04 мг/кг медетомидина (Dorbene®, Graeub) и 0,2 мг/кг буторфанолола (Morphasol-4®, Graeub). При необходимости для поддержания анестезии в период контакта с комарами проводилось дополнительное введение указанных анестетиков. После анестезии каждая собака помещалась в индивидуальный контейнер, непроницаемый для комаров, после чего в него выпускали комаров (примерно 100 самок *A. aegypti* или *C. pipiens* и примерно 75 самок *A. albopictus*). После 1-часового контактного периода проводился подсчет живых комаров и их характеристика как напитавшихся или ненапитавшихся, после чего комары помещались в контейнер в инсектарии для учета смертности. Мертвые комары, оставшиеся в клетке и на собаке, подсчитывались и характеризовались как напитавшиеся и ненапитавшиеся. Все комары, которые были раздавлены собакой, подсчитывались и не учитывались при оценке репеллентной или инсектицидной активности. Примерно через 4, 24 и 48 ч после контакта (PE) в исследованиях 1 и 2 (*Aedes* spp.), а также 24 и 48 ч в исследовании 3 (*C. pipiens*) проводился подсчет числа мертвых комаров в каждом контейнере для определения числа живых комаров. В исследованиях 2 и 3 определение статуса комаров как напитавшихся или ненапитавшихся проводилось по результатам визуальной оценки непосредственно после завершения контактного периода. В исследовании 1 (*A. albopictus*) живые комары были очень активны, что затрудняло их подсчет. Для повышения точности подсчета особей данного вида, после последнего подсчета числа мертвых комаров насекомых замораживали, после чего проводили подсчет напитавшихся и ненапитавшихся (этот статус может оцениваться в течение 48 часов после кровососания). Представители персонала, проводившие подсчет комаров и наблюдение за клиническим состоянием собак, не располагали информацией о распределении по контрольным группам.

### **Анализ полученных данных**

Репеллентная активность препарата определялась как процент снижения числа напитавшихся комаров в группе, получавшей препарат, в сравнении с контрольной группой, которая препарат не получала. С использованием общего числа напитавшихся (живых и мертвых) комаров для каждого контактного периода был получен натуральный логарифм (число + 1) для расчета среднего геометрического (СГ) для каждой экспериментальной группы. Процент репеллентной активности для каждого контактного периода после применения препарата рассчитывался по формуле  $100 \times [(C - T)/C]$ , где С — это СГ для контрольной группы, а Т — это СГ для экспериментальной группы. Раздавленные комары не учитывались при проведении анализа.

Процент инсектицидной активности определялся как процент снижения числа живых комаров в группе, получавшей препарат, в сравнении с контрольной группой, не получавшей препарат. Число живых комаров в каждый контрольный момент времени (4, 24 и 48 ч в исследованиях 1 и 2, и 24 и 48 ч в исследовании 3) после каждого контактного периода использовалось для получения натурального логарифма (число + 1) для расчета СГ для экспериментальных групп в каждый контрольный момент времени для каждого контактного периода.

Процент инсектицидной активности в группе, получавшей препарат, в сравнении с контрольной группой в каждый контрольный момент времени для каждого контактного периода рассчитывался по формуле  $100 \times [(C - T)/C]$ , где С — это среднее для контрольной группы, а Т — это среднее для экспериментальной группы.

Для расчета репеллентной и инсектицидной активности каждой экспериментальной группы проводилось сравнение с контрольной группой с использованием критерия Фридмана с блоками, которые были определены как блоки распределения. Тестирование было двусторонним, в нем использовался уровень значимости равный 5 %. Анализ проводился с использованием SAS® версии 9.1.3.

### **Результаты**

#### **Репеллентная активность**

Наблюдалась значительная разница между средними значениями в экспериментальных и контрольных группах во все контрольные точки времени ( $p = 0,005$ ) для каждого вида комаров.

Оценка результатов эксперимента с комарами проводилась по числу напитавшихся комаров в контрольной группе, не получавшей препарат к концу каждого контактного периода. СГ напитавшихся комаров в контрольной группе варьировало от 18,3 до 38,0 в исследовании 1 (75 *A. albopictus* в каждой процедуре), от 68,2 до 85,3 в исследовании 2 (100 *A. aegypti* в каждой процедуре) и от 23,9 до 76,8 в исследовании 3 (100 *C. pipiens* в каждой процедуре) (Таблицы 1, 2 и 3).

#### ***Aedes albopictus***

СГ напитавшихся *A. albopictus* в каждой группе и процент репеллентной активности после 1-часового контактного периода для каждого экспериментального дня показаны в Таблице 1. Репеллентная активность составляла 93,4, 96,5, 99,5,

96,6 и 86,9 % в дни 1, 7, 14, 21 и 28 соответственно.

### *Aedes aegypti*

СГ напитавшихся *A. aegypti* в каждой группе и процент репеллентной активности после 1-часового контактного периода для каждого экспериментального дня показаны в Таблице 2. Репеллентная активность составляла 99,9, 100, 99,0, 98,5, 96,1 и 91,0 % в дни 1, 7, 14, 21, 28 и 35 соответственно.

<b>Таблица 1. Репеллентная активность в процентах в отношении <i>Aedes albopictus</i> у собак, получавших новый комбинированный препарат на основе фипронила и перметрина</b>			
День эксперимента	СГ напитавшихся комаров <sup>1</sup>		Репеллентная активность (%)
	Собаки контрольной группы, не получавшие препарат (n = 8)	Собаки, получавшие препарат (n = 8)	
1	18,3	1,2	93,4*
7	20,8	0,7	96,5*
14	28,8	0,1	99,5*
21	38,0	1,3	96,6*
28	23,0	3,0	86,9*

<sup>1</sup>Среднее геометрическое количества комаров, собранных в конце 1-часового контактного периода. В каждой процедуре использовалось по 75 комаров на одну собаку.  
\*Значительная разница между собаками экспериментальной и контрольной группы (p = 0,005).

### *Culex pipiens*

Среднее геометрическое напитавшихся *C. pipiens* в каждой группе и процент репеллентной активности после 1-часового контактного периода для каждого экспериментального дня приведены в Таблице 3. Репеллентная активность составляла 99,4, 98,9, 94,7, 91,7 и 90,4 % в дни 1, 7, 14, 21 и 28 соответственно.

### **Инсектицидная активность**

В каждом исследовании большое число комаров, имевших контакт с собаками, не получавшими препарат, оставалось живыми во все контрольные моменты времени РЕ после каждого контакта, за исключением дня 1 для *A. albopictus* (исследование 1). В данном исследовании не проводилась оценка данных, полученных после контакта в день 1, потому что все комары в контрольной группе были мертвы к концу периода РЕ (48 ч). Это, очевидно, было связано с обезвоживанием комаров, так как высыхание источника воды и углеводов произошло быстрее, чем предполагалось. При проведении последующих процедур данные источники подвергались замене более часто, и в дальнейшем проблем с повышенной смертностью комаров в контрольной группе не отмечалось.

У собак, получавших препарат, число живых комаров было значительно ниже, чем в контрольной группе, не получавшей препарат, во всех исследованиях, во все дни исследования и во все контрольные моменты времени. Значения инсектицидной активности в процентах для каждого вида комаров в каждый из контрольных моментов времени во все дни исследования приведены в Таблице 4.

### *Aedes albopictus*

Инсектицидная активность в отношении *A. albopictus* составляла более 91,1 % в течение 4 недель после применения препарата через 4 часа РЕ и составляла  $\geq 97,1$  % и  $\geq 97,8$  % в течение 4 недель после применения препарата через 24 и 48 часов соответственно.

### *Aedes aegypti*

Инсектицидная активность в отношении *A. aegypti* у собак, получавших препарат, составляла  $\geq 93,8$  % через 4 ч после контакта в дни 1 и 7. Через 24 ч РЕ инсектицидная активность составляла  $\geq 98,0$  % до 21-го дня включительно, 79,8 % в день 28 и 75,7 в день 35. Через 48 ч РЕ она составляла  $\geq 86,6$  % в течение 28 дней после применения препарата и равнялась 84,7 % в день 35.

### *Culex pipiens*

Для *C. pipiens* не проводилось расчета инсектицидной активности через 4 ч РЕ, потому что по результатам визуальной оценки на данный момент времени активность была определена как очень низкая. Инсектицидная активность составляла 77,9 и 79,4 % через 24 и 48 ч РЕ соответственно в день 1; и 92,1 и 93,8 % через 24 и 48 ч РЕ соответственно в день 7. Инсектицидная активность варьировала от 93,8 до 30,9 % через 48 ч РЕ в течение всего месяца.

В ходе всех трех исследований не наблюдалось каких-либо побочных реакций, в том числе по результатам наблюдений в течение 48 часов после введения препарата.

**Таблица 2. Репеллентная активность в процентах в отношении *Aedes aegypti* у собак, получавших новый комбинированный препарат на основе фипронила и перметрина**

День эксперимента	СГ напитавшихся комаров <sup>1</sup>		Репеллентная активность (%)
	Собаки контрольной группы, не получавшие препарат (n = 8)	Собаки, получавшие препарат (n = 8)	
1	68,2	0,1	99,9*
7	84,4	0,0	100*
14	83,9	0,8	99,0*
21	80,6	1,2	98,5*
28	83,0	3,3	96,1*
35	85,3	7,7	91,0*

<sup>1</sup>Среднее геометрическое количества комаров, собранных в конце 1-часового контактного периода. В каждой процедуре использовалось по 75 комаров на одну собаку.

\*Значительная разница между собаками экспериментальной и контрольной группы (p = 0,005).

**Таблица 3. Репеллентная активность в процентах в отношении *Culex pipiens* у собак, получавших новый комбинированный препарат на основе фипронила и перметрина**

День эксперимента	СГ напитавшихся комаров <sup>1</sup>		Репеллентная активность (%)
	Собаки контрольной группы, не получавшие препарат (n = 8)	Собаки, получавшие препарат (n = 8)	
1	23,9	0,1	99,4*
7	45,2	0,5	98,9*
14	52,7	2,8	94,7*
21	76,8	6,4	91,7*
28	62,5	6,0	90,4*

<sup>1</sup>Среднее геометрическое количества комаров, собранных в конце 1-часового контактного периода. В каждой процедуре использовалось по 75 комаров на одну собаку.

\*Значительная разница между собаками экспериментальной и контрольной группы (p = 0,005).

### Обсуждение

Результаты трех исследований показали, что однократное наружное применение комбинированного препарата на основе фипронила и перметрина (Фронтлайн Три-Акт) обеспечивает отличный репеллентный эффект (подавление пищевого поведения) в отношении комаров в течение минимум 4 недель. Действие препарата наступает немедленно после введения, что было показано по высокому уровню репеллентной активности через один день после введения в каждом исследовании. Репеллентная активность в день 1 составляла 93,4 % в отношении *A. albopictus*, 99,9 % – в отношении *A. aegypti* и 99,4 % – *C. pipiens*. Репеллентный эффект сохранялся в течение минимум 28 дней после введения препарата, при этом репеллентная активность составляла 86,9 % в отношении *A. albopictus*, 96,1 % – в отношении *A. aegypti* и 90,4 % – *C. pipiens* в день исследования 28. Продолжительность исследования 2 была увеличена ввиду отличной репеллентной активности в день 28, которая оставалась высокой в отношении *A. aegypti* и составляла 91,0 % на 35-й день после применения препарата.

Репеллентная активность комбинированного препарата на основе фипронила и перметрина в отношении *A. aegypti* была аналогичной или выше таковой других препаратов, содержащих перметрин [9, 15, 16]. Репеллентная активность монопрепарата, содержащего 65 % перметрина варьировала от 78,0 до 89,9 % до 21-го дня, а затем снижалась до 61,9 % в день 28; для комбинированного препарата на основе перметрина и имидаклоприда репеллентная активность варьировала от 84,9 до 94,1 % до 21-го дня включительно, а затем снижалась до 50,4 % в день 28; для комбинированного препарата на основе перметрина, динотефурана и пирипроксифена репеллентная активность варьировала от 91,5 до 94,0 % до 21-го дня включительно и составляла 87,0 % в день 28 [9, 15, 16]. Высокая продолжительность репеллентного действия нового комбинированного препарата может быть связана с его составом, сочетанным эффектом перметрина и фипронила или иными факторами. Фипронил является инсектицидом широкого спектра действия, эффективным против комаров [21].

Использование в составе комбинированного препарата двух веществ, обладающих активностью в отношении комаров, повышает его эффективность в течение более продолжительного времени.

Помимо высокой репеллентной активности была показана высокая инсектицидная активность препарата против комаров, имевших контакт с собаками, получавшими лечение (даже в отношении комаров, которые не питались). Инсектицидная активность составляла  $\geq 91,1$  % в отношении *A. albopictus* через 4 ч после контакта и длилась в течение минимум 1 месяца после применения препарата. Она составляла  $\geq 79,8$  % через 24 ч после контакта для *A. aegypti* в день 28 и, несмотря на то, что была ниже, по-прежнему обеспечивала высокий уровень смертности комаров *C. pipiens*, при этом инсектицидная активность составляла от 92,1 до 26,9 % в течение месяца (28 дней) через 24 ч ПЕ. Неясна причина различий в инсектицидной активности в отношении *Aedes* spp. и *Culex pipiens*. Что интересно, аналогичные результаты были получены в предварительных исследованиях, проводившихся в другой лаборатории (данные не приводятся). Существует предположение, что репеллентная активность выше в отношении *C. pipiens*, чем *Aedes* spp., что снижает вероятность

контакта комаров с инсектицидом.

**Таблица 4. Инсектицидная активность в процентах в отношении *Aedes albopictus*, *Aedes aegypti* и *Culex pipiens* у собак, получавших новый комбинированный препарат на основе фипронила и перметрина**

Вид	Время после контакта <sup>1</sup>	Инсектицидная активность в процентах <sup>2</sup>					
		День 1	День 7	День 14	День 21	День 28	День 35
<i>A. albopictus</i>	4 ч	ND <sup>3</sup>	100*	93,2*	93,7*	91,1*	ND
	24 ч	ND <sup>3</sup>	100*	97,1*	100*	100*	ND
	48 ч	ND <sup>3</sup>	100*	97,8*	100*	100*	ND
<i>A. aegypti</i>	4 ч	99,8*	93,8*	69,5*	77,0*	20,9*	27,1*
	24 ч	99,7*	99,9*	98,0*	98,5*	79,8*	75,7*
	48 ч	99,7*	99,8*	99,1*	99,3*	86,6*	84,7*
<i>C. pipiens</i>	24 ч	77,9*	92,1*	34,7*	38,5*	26,9*	ND
	48 ч	79,4*	93,8*	37,3*	45,0*	30,9*	ND

<sup>1</sup>Комары собирались в конце 1-часового контактного периода.  
<sup>2</sup>На основании среднего геометрического.  
<sup>3</sup>В эти дни анализ не проводился.  
\*Значительная разница между экспериментальной и контрольной группами (p = 0,005).

Результаты опытов с комарами отличались робастностью во все дни исследования. В каждый из экспериментальных дней процент комаров, питавшихся на собаках контрольной группы, не получавших препарат, был высоким. Данные о проценте питавшихся комаров в настоящем исследовании были аналогичны таковым в ранее проведенных исследованиях с использованием собак и комаров *A. aegypti* и *C. pipiens* [9, 15, 16, 21]. Интенсивность питания была ниже в исследовании 1, при СГ комаров, питавшихся в контактный период, равном от 18,3 до 38,0 (примерно 75 комаров *A. albopictus* использовалось в каждом опыте). Причина более низкой интенсивности питания *A. albopictus* в сравнении с другими видами неизвестна. При том что *A. albopictus* может питаться на широком круге хозяев, было показано, что комары этого вида отличаются более низкой интенсивностью питания в сравнении с другими [22, 23]. Несмотря на низкую интенсивность питания, результаты опыта с *A. albopictus* отличались робастностью, особенно в конце эксперимента, и были использованы для оценки репеллентной активности препарата.

Репеллентная активность препарата позволяет предотвращать укусы комаров, которые могут быть болезненными и вызывать воспалительные и аллергические реакции у некоторых животных. Кроме того, согласно ВОЗ, профилактика заболеваний с помощью контроля их переносчиков является важным компонентом борьбы с трансмиссивными болезнями и позволяет ограничить их распространение [24]. Таким образом, репеллентная активность может играть роль в защите собак от основных заболеваний, переносимых комарами. Кроме того, инсектицидная активность также позволяет контролировать число комаров в непосредственной близости от собак, получающих препарат.

Наиболее значимой проблемой является контроль *A. albopictus* [13, 25]. Этот вид стал новым и важным переносчиком заболеваний во многих частях света. Биология и поведение данного вида комаров делают надзор и контроль за ним особенно важными. Тигровый комар отличается высокой агрессивностью и питается в течение всего дня с двумя пиками наивысшей активности — утром и ранним вечером [7, 23]. Он происходит из Юго-Восточной Азии, но быстро распространился по многим другим регионам мира. Ареал его распространения простирается значительно севернее, чем ареал схожих видов (например, *A. aegypti*), вероятно, ввиду того, что он может быстро адаптироваться к низким температурам и впадать в зимнюю спячку.

Контроль данного вида является сложной задачей, поскольку развитие его личинок возможно в самых разнообразных локациях, от естественных, таких как стволы деревьев и дупла, до искусственных емкостей, таких как контейнеры для хранения воды и части автомобилей [14]. Было показано, что данный вид является переносчиком многих вирусов, поражающих человека, включая вирус лихорадки денге, вирус чикунгуны, вирус Западного Нила и другие, а также установлено, что комар может питаться на различных хозяевах. Он предпочитает млекопитающих, но может питаться на всех позвоночных, включая рептилий, птиц и амфибий. Это не только повышает плодовитость и выживаемость вида, но также увеличивает риск передачи возбудителей зоонозов [14]. Данный отчет демонстрирует, что комбинация перметрина и фипронила обеспечивает высокий уровень репеллентной активности у собак в отношении новых видов, сложно поддающихся контролю, в течение минимум 4 недель после применения.

### Выводы

Результаты трех приведенных в настоящей статье исследований показали, что однократное наружное применение нового комбинированного препарата на основе фипронила и перметрина (Фронтлайн Три-Акт) обеспечивает отличный репеллентный эффект (подавление пищевого поведения), а также инсектицидное действие против комаров в течение минимум 4 недель. Таким образом, препарат может значительно снизить риск передачи трансмиссивных болезней, благодаря подавлению пищевого поведения комаров, а также позволяет предотвратить дискомфорт и возможные реакции гиперчувствительности, вызванные укусами комаров.

### Конфликт интересов

Представленная здесь работа была выполнена с использованием средств, предоставленных компанией Merial Limited, Джорджия, США. BF, PD, JSH, STC и MDS в настоящее время являются сотрудниками компании Merial.

### Вклад авторов

BF, PD, JSH, JWM, CK, AM, DRY, SPC, SM и MDS принимали участие в разработке плана исследований и протоколов, а JWM, CK, AM, DRY, SPC и SM занимались проведением исследований. STC занимался сбором и анализом данных. BF занимался подготовкой первого черновика статьи, в дальнейшем в его редактировании принимали участие все авторы. Все авторы прочли и утвердили окончательный вариант статьи.

### Выражение благодарности

Авторы выражают свою признательность всем мониторам исследований, исследователям и персоналу организаций, на базе которых проводились исследования, как имеющих отношение к авторам, так и независимых контрактных исследовательских организаций, которые обеспечили соответствие проделанной работы высоким стандартам GCP.

### Отказ от ответственности

Фронтлайн Три-Акт является зарегистрированным торговым знаком компании Merial, Франция, заявления на регистрацию поданы также в других странах. Все прочие торговые марки являются собственностью соответствующих владельцев.

Этот документ предоставлен исключительно в научных целях. Любые упоминания о брендах или торговых марках в настоящей статье носят исключительно справочный характер и не преследуют каких-либо коммерческих целей, а также не нарушают прав соответствующих владельцев брендов или торговых марок.

### Информация об авторах

<sup>1</sup>Merial Limited, 3239 Satellite Blvd, Duluth, GA 30096, USA. <sup>2</sup>Merial S.A.S., 29 Av Tony Garnier, 69007 Lyon, France. <sup>3</sup>TRS Labs, Inc., 295 Research Drive, Athens, GA 30605, USA. <sup>4</sup>Institute of Parasitology, Vetsuisse Faculty, University of Zurich, Winterthurerstrasse 266a, 8057 Zurich, Switzerland. <sup>5</sup>Young Veterinary Research Services, 7243 East Avenue, Turlock, CA 95380-9124, USA. <sup>6</sup>Carroll-Loye Biological Research, 711 Oak Avenue, Davis, CA 95616, USA.

Получено: 22 января 2015 года, принято: 25 января 2015 года

Опубликовано в интернете: 30 января 2015 года

### Литература

1. Foster WA, Walker ED. Mosquitoes (Culicidae). In: Mullen GR, Durden LA, editors. Medical and veterinary entomology. San Diego: Academic; 2002. p. 203–62. Fankhauser et al. Parasites & Vectors (2015) 8:64 Page 7 of 8
2. Rinaldi L, Cringoli G, Venco L, Genchi C. Clinical monographs –helminthosis: dirofilariosis of dogs & cats. In: Beugnet F, editor. Guide to vector borne diseases of pets. Lyon: Merial; 2013. p. 326–41.
3. Genchi C, Kramer LH, Rivasi F. Dirofilarial infections in Europe. Vector Borne Zoonotic Dis. 2011;11:1307–17.
4. McCall JW, Genchi C, Kramer LH, Guerrero J, Venco L. Heartworm disease in animals and humans. In: Rollinson D, Hay SI, editors. Advances in parasitology: volume 66. Orlando: Academic; 2008. p. 193–285.
5. Otto GF, Jachowski LA. Mosquitoes and canine heartworm disease. In: Otto GF, editor. Proceedings of the heartworm symposium: 23–24 February 1980; Dallas. Edwardsville: Veterinary Medicine Publishing Company; 1981. p. 17–32.
6. Scoles GA. Vectors of canine heartworm in the United States: a review of the literature including new data from Indiana, Florida, and Louisiana. In: Seward RL, editor. Recent Advances in Heartworm Disease: Symposium'98; Batavia. Wilmington: American Heartworm Society; 1998. p. 21–36.
7. Cancrini G, Frangipane di Regalbono A, Ricci I, Tessarin C, Gabrielli S, Pietrobelli M. Aedes albopictus is a natural vector of Dirofilaria immitis in Italy. Vet Parasitol. 2003;118:195–202.
8. Vezzani D, Mesplet M, Eiras DF, Fontanarrosa MF, Schnittger L. PCR detection of Dirofilaria immitis in Aedes aegypti and Culex pipiens from urban temperate Argentina. Parasitol Res. 2011;108:985–9.
9. Franc M, Genchi C, Bouhsira E, Warin S, Kaltsatos V, Baduel L, et al. Efficacy of dinotefuran, permethrin and pyriproxyfen combination spot-on against Aedes aegypti mosquitoes on dogs. Vet Parasitol. 2012;189:333–7.
10. Giangaspero A, Marangi M, Latrofa MS, Martinelli D, Traversa D, Otranto D, et al. Evidences of increasing risk of dirofilarioses in southern Italy. Parasitol Res. 2013;112:1357–61.
11. Capelli G, Frangipane di Regalbono A, Simonato G, Cassini R, Cazzin S, Cancrini G, et al. Risk of canine and human exposure to Dirofilaria immitis infected mosquitoes in endemic areas of Italy. Parasit Vectors. 2013;6:60.
12. Reiskind MH, Little SE. Vector biology & ecology: biology, ecology & vector role of mosquitoes. In: Beugnet F, editor. Guide to vector borne diseases of pets. Lyon: Merial; 2013. p. 60–74.
13. Medlock JM, Hansford KM, Schaffner F, Versteirt V, Hendrickx G, Zeller H, et al. A review of the invasive mosquitoes in Europe: ecology, public health risks, and control options. Vector Borne Zoonotic Dis. 2012;12:435–47.
14. Paupy C, Delatte H, Bagny L, Corbel V, Fontenille D. Aedes albopictus, an arbovirus vector: from the darkness to the light. Microbes Infect. 2009;11:1177–85.
15. Meyer JA, Disch D, Cruthers LR, Slone RL, Endris RG. Repellency and efficacy of a 65% permethrin spot-on formulation for dogs against Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) mosquitoes. Vet Ther. 2003;4:135–44.
16. Tiawsirisup S, Nithiuthai S, Kaewthamasorn M. Repellent and adulticide efficacy of a combination containing 10% imidacloprid and 50% permethrin against Aedes aegypti mosquitoes on dogs. Parasitol Res. 2007;101:527–31.
17. Beugnet F FM. Results of a European multicentric field efficacy study of fipronil-(S) methoprene combination on flea infestation of dogs and cats during 2009 summer. Parasite. 2010;17:337–42.
18. Brianti E, Pennisi MG, Brucato G, Risitano AL, Gaglio G, Lombardo G, et al. Efficacy of the fipronil 10% + (S)-methoprene 9% combination against Rhipicephalus sanguineus in naturally infested dogs: Speed of kill, persistent efficacy on immature and adult stages and effect of water. Vet Parasitol. 2010;170:96–103.
19. Bonneau S, Gupta S, Maynard L, Eun H-M. Antiparasitic efficacy of a new fipronil-based spot-on formulation on dogs experimentally infested with ticks Dermacentor reticulatus. Intern J Appl Res Vet Med. 2011;9:1–5.
20. Kuźner J TS, Grace S, Soni-Gupta J, Fourie JJ, Marchiondo AA, Rugg D. Confirmation of the efficacy of a novel fipronil spot-on for the treatment and control of fleas, ticks and chewing lice on dogs. Vet Parasitol. 2013;193:245–51.
21. Bouhsira E, Fysikopoulos A, Franc M. Efficacy of fipronil-(S)-methoprene, metaflumizone combined with amitraz, and pyriprole commercial spot-on products in preventing Culex pipiens pipiens from feeding on dogs. Vet Rec. 2009;165:135–7.

22. Valerio L, Marini F, Bongiorno G, Facchinelli L, Pombi M, Caputo B, et al. Hostfeeding patterns of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in urban and rural contexts within Rome Province, Italy. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010;10:291–4.
23. Kamgang B, Nchoutpouen E, Simard F, Paupy C. Notes on the bloodfeeding behavior of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in Cameroon. *Parasit Vectors.* 2012;5:57.
24. Van den Berg H, Mutero CM, Ichimori K. Guidance on policy-making for integrated vector management. Geneva: World Health Organization; 2012.
25. Schaffner F, Bellini R, Petrić D, Scholte EJ, Zeller H, Rakotoarivony LM. Development of guidelines for the surveillance of invasive mosquitoes in Europe. *Parasit Vectors.* 2013;6:209.