

Эффективность репеллентного и акарицидного действия новой комбинации фипронила и перметрина в отношении клещей *Ixodes ricinus* и *Rhipicephalus sanguineus* у собак

Pascal Dumont^{*1}, Julian Liebenberg², Frederic Beugnet¹ и Becky Fankhauser³

Краткий обзор опубликованной статьи

Справочные данные: слепое контролируемое лабораторное исследование репеллентного и акарицидного действия топикальной лекарственной формы для наружного нанесения, комбинации фипронила и перметрина, в отношении клещей *Ixodes ricinus* и *Rhipicephalus sanguineus* у собак.

Методика: группу из 16 взрослых собак смешанных пород случайным образом разделили на обрабатываемую и контрольную группы на основании количества живых клещей до обработки. В день 0 собакам в обрабатываемой группе на кожу наносили топикальную лекарственную форму для капельного нанесения фипронила и перметрина (коммерческое название – **Фронтлайн Три-Акт**) в минимальной рекомендованной дозе 0,1 мл/кг, соответствующей дозе фипронила 6,76 мг/кг и дозе перметрина 50,48 мг/кг. Каждую собаку в дни 2, 7, 14, 21 и 28 инфицировали клещами *I. ricinus* (50 самок, 50 самцов) и *R. sanguineus* (25 самок, 25 самцов). Перед воздействием собак подвергали седации, а после нагрузки клещами фиксировали в вольерах приблизительно на 4 ч. Клещей помещали возле заснувших собак, а через 4 и 24 ч после начала воздействия снимали и подсчитывали количество.

Результаты: репеллентное действие через 4 ч в отношении *I. ricinus* в дни 2, 7, 14, 21 и 28 составило 72,6, 96,3, 92,8, 89,0 и 88,7 % соответственно. Через 24 ч после воздействия в дни 2, 7 и 14 репеллентное действие достигло 100 %, а после воздействия в дни 21 и 28 составило 99,6 %. Для *R. sanguineus* репеллентное действие через 4 ч составило 78,0, 96,8, 91,5, 88,0 и 56,8 % в дни 2, 7, 14, 21 и 28 соответственно. Репеллентное действие через 24 ч составило 98,6, 100, 98,7, 96,1 и 95,1 % в дни 2, 7, 14, 21 и 28 соответственно.

Для *I. ricinus* эффективность акарицидного действия в течение всего месяца составляла $\geq 91,1$ % при подсчете через 4 ч и $\geq 99,5$ % при подсчете через 24 ч. Эффективность акарицидного действия в отношении *R. sanguineus* через 4 ч достигала $\geq 94,7$ % со 2 по 21 день, и 71,4 % в день 28. Эффективность акарицидного действия через 24 ч была $> 97,7$ % в течение месяца. Количество клещей оказалось статистически значимо меньшим у собак в обработанной группе, во все моменты времени в течение всего периода исследования.

Заключение: комбинация фипронила и перметрина обладает высокоэффективным быстрым репеллентным и акарицидным действием как на клещей вида *I. Ricinus*, так и *R. sanguineus* у собак в течение по крайней мере 4 недель, причем значимый эффект отмечается через 4 и 24 ч после воздействия клещей.

Ключевые слова: клещи, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus sanguineus*, перметрин, фипронил, собаки, акарицидный, репеллентный, Фронтлайн Три-Акт.

Справочные данные

Клещи – одна из наиболее распространенных разновидностей наружных паразитов собак. Они не только вызывают у животных раздражение и зуд, но и могут переносить возбудителей как на собак, так и на их владельцев. *Ixodes ricinus* – главный вектор вируса клещевого энцефалита, а также переносчик возбудителя болезни Лайма [1]. Диапазон и период активности *Ixodes ricinus* в течение года расширяется, возможно в результате изменения климата [2]. *Rhipicephalus sanguineus* распространен по всему миру и также является одним из наиболее часто встречающихся в Европе видов клещей. Подобно *I. ricinus*, он может переносить на собак ряд возбудителей, в том числе родов *Babesia* и *Ehrlichia* [3, 4]. Он также может переносить возбудителей от животных к человеку, в том числе *Rickettsia conori*, вызывающих средиземноморскую пятнистую лихорадку [5]. Владельцам собак важно предотвратить передачу возбудителя [6].

Репеллентное действие на клещей следует отличать от репеллентного действия *sensu stricto* (в «узком» смысле), применяемого к летающим насекомым [7]. Вместо отпугивающего эффекта летучих молекул репеллента, побуждающего летающих насекомых улететь, репеллентное действие на клещей обусловлено в основном раздражающим контактным действием и/или поведенческим влиянием, предотвращающим их прикрепление и заставляющим их покинуть хозяина [7]. Авторы предложили использовать для такого раздражающего влияния термин

*Адрес для корреспонденции: pascal.dumont@merial.com

¹Merial SAS, 29 Av Tony Garnier, 69007 Lyon, France

Полная информация об авторах представлена в конце статьи.

© 2015 Dumont et al. **Открытый Доступ.** Эта статья распространяется на основании международной лицензии Creative Commons 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), допускающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях информации, при условии соответствующего упоминания автора (авторов) и источника, а также при условии наличия ссылки на лицензию Creative Commons и указания на внесенные изменения. 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/>).

«репеллентное действие *sensu lato* (в широком смысле)». В отношении дизайна исследований оценки репеллентного действия на клещей были предложены два варианта: подсчитывать клещей, наблюдаемых вблизи собаки (в вольере) и подсчитывать клещей, находящихся на собаке через определенный период времени. Последнее в экспериментальных условиях обеспечить легче. Количество клещей, находящихся на собаке в ранних временных точках, в сравнении с количеством клещей у собак из контрольной группы – это показатель количества клещей, которые никогда не контактировали с собакой или упали с нее из-за раздражающего воздействия препарата, то есть показатель, определяющий репеллентность *sensu lato*. Обычно для имитации естественного заражения клещами их выпускают так, чтобы они находились вблизи животных, а не в непосредственном контакте с ними. В литературе описана оценка репеллентного действия через различные интервалы после воздействия клещей. В клинических рекомендациях Европейского агентства по лекарственным средствам говорится о подсчете клещей на коже животных через 24 ч после воздействия, которое должно быть достаточно длительным, в то время как в других рекомендациях говорится о подсчете клещей в более ранние моменты времени, например через 4 ч после воздействия, и этот подход представляется более точным [7, 8].

Фипронил используют в качестве топикальной лекарственной формы для наружного нанесения собакам кошкам в целях уничтожения блох и клещей с середины 90-х годов. Также используются комбинированные препараты на основе фипронила и других антипаразитарных веществ [6, 9]. Пиретроидные соединения отпугивают клещей и летающих насекомых, поэтому комбинация фипронила и пиретроидного соединения перметрина может обеспечить в отношении клещей и репеллентную, и акарицидную эффективность [10]. Данное исследование было проведено с целью оценки репеллентных и акарицидных свойств препарата Фронтлайн Три-Акт, сочетания 6,76 % фипронила и 50,48 % перметрина, в отношении *I. ricinus* и *R. sanguineus* у собак.

Методика

В данной статье описано экспериментальное контролируемое исследование у собак, проведенное в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practices – GCP), как описано в документе Международного сотрудничества по гармонизации технических требований для регистрации ветеринарных лекарственных препаратов (VICH). Проведено рандомизированное слепое контролируемое исследование эффективности в параллельных группах, в соответствии со стандартными методами оценки эффективности уничтожения паразитов для лечения, профилактики и контроля заражения клещами [8].

Животные

Были исследованы шестнадцать здоровых собак смешанных пород, весом от 10,4 кг до 19,4 кг. Ни одно из животных в течение по крайней мере 12 недель до исследования не лечили эктопаразитами. В день -4 собак случайным образом распределили в группы обработки препаратом и контрольную, основываясь на количестве живых прикрепившихся клещей (*R. sanguineus*) через 24 ч после воздействия паразитов до обработки препаратом. Собак содержали в закрытом помещении, в одиночных вольерах, при температуре окружающей среды (от 15,8 °C до 22,7 °C). Контакт между собаками на протяжении всего исследования не допускался. Животных содержали в соответствии со стандартами Этического комитета компании Merial и в соответствии с Южно-Африканским национальным стандартом «SANS 10386:2008 Уход и использование животных в научных целях». В течение всего исследования ежедневно контролировалось общее состояние здоровья собак. Кроме того, все собаки проходили наблюдение каждый час в течение 4 ч после применения препарата в день 0.

Распределение и обработка

Собак ранжировали на основании пола и количества прикрепившихся живых клещей *R. sanguineus* до обработки препаратом. Затем их случайным образом распределяли в одну из двух групп. Животные из группы 1 ($n = 8$) служили контролем. Собак в группе 2 обрабатывали в день 0 новым комбинированным препаратом в рекомендуемой минимальной дозе 6,76 мг/кг фипронила и 50,48 мг/кг перметрина, согласно инструкции по применению.

Заражение и подсчет клещей

Каждую собаку в дни 2, 7, 14, 21 и 28 инфицировали разведенными в лаборатории европейскими некормленными взрослыми клещами *I. ricinus* (50 самок, 50 самцов) и *R. sanguineus* (25 самок, 25 самцов). Собак перед воздействием подвергли седации и по одной поместили в отдельные вольеры. Затем на пол вольера выпускали клещей, половину – вдоль дорсальной линии собаки, а половину – вдоль абдоминальной. Собаки находились в вольерах в течение 4 ч после помещения туда клещей.

In situ подсчет клещей путем пальпации и визуального наблюдения на собаках проводили через 4 ч после начала воздействия. Через 24 ч всех собак вычесывали, чтобы удалить всех клещей, и подсчитывали их количество. Клещей классифицировали на живых/мертвых и свободных/прикрепившихся, в соответствии с рекомендациями Всемирной ассоциации по продвижению ветеринарной паразитологии (Advancement of Veterinary Parasitology – WAAPV) [8].

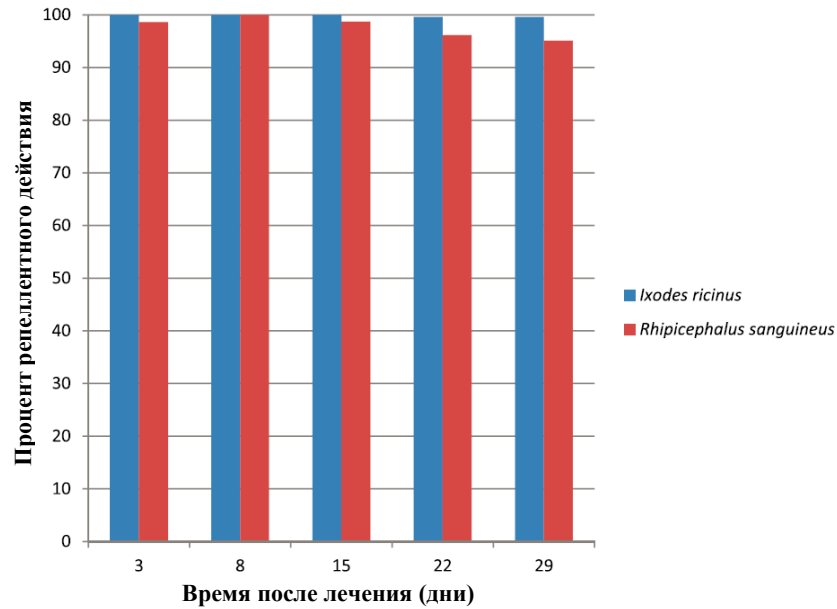


Рисунок 1. Процент репеллентного действия на клещей после однократного топикального нанесения новой комбинации фипронила и перметрина. Процент репеллентного действия на клещей *Ixodes ricinus* и *Rhipicephalus sanguineus* рассчитывали по геометрическому среднему через 24 ч.

Анализ данных

Геометрические средние рассчитывали как (число + 1) клещей, а затем из полученного результата вычитали единицу, чтобы получить значимое геометрическое среднее по каждой группе (1).

Для *I. ricinus* в расчеты, согласно рекомендациям WAAVP с учетом биологии этого вида (только самки прикрепляются к собакам), были включены только самки, в то время как для *R. sanguineus* учитывали и самок, и самцов. Основным критерием была оценка репеллентного эффекта. Его рассчитывали по общему числу клещей на собаках через 4 и 24 ч после воздействия.

Процент репеллентного действия рассчитывали по рекомендациям Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA/CVMP/005/2000 – Версия 2):

Репеллентное действие (%) на клещей = $100 \times (M_c - M_t) / M_c$, где:

M_c = геометрическое среднее количества клещей (свободных или прикрепленных, живых или мертвых) на собаках в контрольной группе в каждый момент времени.

M_t = геометрическое среднее количества клещей на собаках в обработанной группе в каждый момент времени.

Акарицидную эффективность рассчитывали через 4 и 24 ч после воздействия, на основании данных только о живых клещах. Процент эффективности был рассчитан следующим образом:

Таблица 1. Анализ репеллентного действия на клещей (*Rhipicephalus sanguineus*) на основе геометрических средних

Оценки через 4 ч				Оценки через 24 ч			
День	Контрольная группа, среднее	Обработанная группа, среднее (репеллентное действие, %)	Значение <i>p</i>	День	Контрольная группа, среднее	Обработанная группа, среднее (репеллентное действие, %)	Значение <i>p</i>
День 2	32,7	7,2 (78,0 %)	<0,0001	День 3	30,6	0,4 (98,6 %)	<0,0001
День 7	34,2	1,1 (96,8%)	<0,0001	День 8	30,6	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 14	33,5	2,8 (91,5 %)	<0,0001	День 15	34,9	0,5 (98,7 %)	<0,0001
День 21	33,5	4,0 (88,0 %)	<0,0001	День 22	34,1	1,3 (96,1 %)	<0,0001
День 28	34,6	15,0 (56,8 %)	<0,0001	День 29	32,3	1,6 (95,1 %)	<0,0001

Группа 1: Отрицательный контроль
 Группа 2: Собаки, обработанные препаратом Фронтлайн Три-Акт

Таблица 2. Анализ репеллентного действия на клещей (*Ixodes ricinus*) на основе геометрических средних

Оценка а через 4 ч День	Контрольная группа, среднее	Обработанная группа, среднее (репеллентное действие, %)	Значени е <i>P</i>	Оценка через 24 ч День	Контрольна я группа, среднее	Обработанная группа, среднее (репеллентное действие, %)	Значен ие <i>p</i>
День 2	14,3	3,9 (72,6 %)	0,0094	День 3	13,1	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 7	13,2	0,5 (96,3 %)	<0,0001	День 8	10,5	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 14	21,1	1,5 (92,8 %)	<0,0001	День 15	19,8	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 21	19,3	2,1 (89,0 %)	<0,0001	День 22	20,3	0,1 (99,6 %)	<0,0001
День 28	24,2	2,7 (88,7 %)	<0,0001	День 29	24,5	0,1 (99,6 %)	<0,0001

Группа 1: Отрицательный контроль
 Группа 2: Собаки, обработанные препаратом Фронтлайн Три-Акт

Акарицидная эффективность (%) в отношении клещей = $100 \times (M_c - M_t) / M_c$, где:
 M_c = геометрическое среднее количества живых клещей (свободных и прикрепленных) на собаках в контрольной группе в каждый момент времени.
 M_t = Геометрическое среднее количества живых клещей на собаках в обработанной группе в каждый момент времени.

Для всех статистических анализов был использован статистический пакет программ SAS версии 9.3 TS уровня 1 M2. Для первичных сравнений группы сопоставляли в каждый момент времени методом одностороннего дисперсионного анализа после логарифмического преобразования данных (число + 1). Тестирование было двусторонним, с уровнем значимости 5 %.

Результаты

Во время исследования нежелательных эффектов для здоровья, связанных с обработкой препаратом, выявлено не было.

Геометрическое среднее количества клещей *R. sanguineus* на собаках в контрольной группе составило от 30,6 до 34,9 через 24 ч после воздействия, указывая на выраженную нагрузку клещами во все дни проведения оценки. Статистически значимо ($p < 0,001$) меньшее число клещей было зарегистрировано в группе обработки по сравнению с контрольной, во все моменты времени, когда проводился подсчет.

Репеллентное действие против *R. sanguineus* через 4 ч составило 78,0, 96,8, 91,5, 88,0 и 56,8 % в дни 2, 7, 14, 21 и 28 соответственно. Через 24 ч репеллентное действие составило 98,6, 100, 98,7, 96,1 и 95,1 % в дни 3, 8, 15, 22 и 29 соответственно (Рисунок 1, Таблица 1).

Геометрическое среднее количества клещей *I. ricinus* на собаках в контрольной группе составило от 10,5 до 24,5 через 24 ч после воздействия, указывая на высокую нагрузку клещами во все дни проведения оценки. Во все дни оценки в обработанной группе было зарегистрировано статистически значимо ($p < 0,01$) меньшее число клещей, чем в контрольной.

Репеллентное действие против *I. ricinus* через 4 ч в дни 2, 7, 14, 21 и 28 составило 72,6, 96,3, 92,8, 89,0 и 88,7 % соответственно. Через 24 ч репеллентное действие составило 100, 100, 100, 99,6 и 99,6 % в дни 3, 8, 15, 22 и 29 соответственно (Рисунок 1, Таблица 2).

Акарицидное действие против *R. sanguineus* и *I. ricinus* начиналось через 4 ч после воздействия клещей (Таблицы 3 и 4). Акарицидная эффективность в отношении *R. sanguineus* достигла $\geq 94,7$ % через 4 ч после воздействия со 2 по 21 день и 71,4 % в день 28. Акарицидная эффективность через 24 ч после воздействия составила 100 % в дни 2, 7 и 14, и 98,9 и 97,7 % в дни 21 и 28 (Таблица 3). Для *I. ricinus* акарицидная эффективность через 4 ч после воздействия составляла $\geq 91,1$ % в течение целого месяца, 100 % через 24 ч после воздействия в дни 2, 7, 14 и $\geq 99,5$ % для воздействия в дни 21 и 28 (Таблица 4). Количество клещей во все моменты времени оказалось статистически значимо ($p < 0,01$) меньшим у собак в обработанной группе.

Обсуждение

Это исследование показало, что сочетание фипронила и перметрина оказывает надежное репеллентное действие и высокоэффективное акарицидное действие в отношении двух из наиболее распространенных в Европе видов клещей: *I. ricinus* и *R. sanguineus*. Этот эффект был явно замечен через 2 дня после однократной обработки и сохранялся на протяжении 4-недельного исследования.

Таблица 3. Анализ акарицидного действия на клещей (*Rhipicephalus sanguineus*) на основе геометрических средних

Оценка через 4 ч				Оценка через 24 ч			
День	Контрольная группа, среднее	Обработанная группа, среднее (эффективность, %)	Значение <i>p</i>	День	Контрольная группа, среднее	Обработанная группа (эффективность, %)	Значение <i>p</i>
День 2	32,7	1,6 (95,1 %)	<0,0001	День 3	27,9	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 7	33,8	0,1 (99,7 %)	<0,0001	День 8	30,2	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 14	33,5	1,5 (95,6 %)	<0,0001	День 15	29,3	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 21	32,7	1,7 (94,7 %)	<0,0001	День 22	32,5	0,4 (98,9 %)	<0,0001
День 28	34,4	9,8 (71,4 %)	<0,0001	День 29	30,9	0,7 (97,7 %)	<0,0001

Таблица 4. Анализ акарицидного действия на клещей (*Ixodes ricinus*) на основе геометрических средних

Оценка через 4 ч				Оценка через 24 ч			
День	Контрольная группа, среднее	Обработанная группа, среднее (эффективность, %)	Значение <i>p</i>	День	Контрольная группа, среднее	Обработанная группа (эффективность, %)	Значение <i>p</i>
День 2	14,2	1,3 (91,1 %)	<0,0001	День 3	13,1	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 7	13,2	0,2 (98,6 %)	<0,0001	День 8	10,3	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 14	20,4	1,0 (95,3 %)	<0,0001	День 15	17,4	0,0 (100,0 %)	<0,0001
День 21	19,3	1,3 (93,2 %)	<0,0001	День 22	19,3	0,1 (99,5 %)	<0,0001
День 28	24,2	1,6 (93,2 %)	<0,0001	День 29	24,1	0,1 (99,6%)	<0,0001

Группа 1: Отрицательный контроль

Группа 2: Собаки, обработанные препаратом Фронтлайн Три-Акт

Результаты дополняют данные исследования с аналогичным дизайном, направленного на оценку репеллентного и акарицидного действия против *Dermacentor reticulatus*, в котором репеллентный эффект через 24 ч после воздействия в дни 1, 7, 14, 21 и 28 составил 83,9, 96,5, 95,5, 89,7 и 93,7 % соответственно [11]. Эти результаты также сопоставимы с аналогичными экспериментами, где использовался тот же комбинированный препарат в отношении тех же видов клещей, но с расчетом акарицидной эффективности через 48 ч [12]. В этих исследованиях [12] эффективность через 48 ч в отношении *R. sanguineus* (2 эксперимента) варьировались от 94,4 до 100 % в течение месяца, а эффективность через 48 ч в отношении *I. ricinus* варьировалась от 99,2 до 100 %.

Данное исследование было основано на записи числа клещей на протяжении всего эксперимента у необработанных собак, что соответствовало рекомендациям для адекватного тестирования препарата [7, 8]. У обработанных собак, напротив, было обнаружено очень мало клещей (среднее составляло 0-0,1 для *I. ricinus* и 0-1,6 для *R. sanguineus*), что подтверждает высокую эффективность препарата.

В «Рекомендациях ЕС по тестированию и оценке эффективности антипаразитарных веществ для лечения и профилактики заражения клещами и блохами собак и кошек» (ЕМЕА/CVMP/005/2000 – версия 2) репеллентное действие определяется как «отсутствие прикрепления клещей к животному или отсутствие обнаружения клещей на животном через 24 ч после применения препарата». Оценку репеллентных свойств через 24 ч некоторые специалисты считают слишком запоздалой, и во многих опубликованных исследованиях подсчет проводился в более ранние сроки, обычно около 4 ч. В данном исследовании оценку также проводили в этот более ранний момент времени.

Подсчет клещей (живых и мертвых) на коже животных через 24 ч позволит с наибольшей вероятностью оценить репеллентную и акарицидную эффективность в сочетании, тогда как подсчет через 4 ч дает четкое представление о репеллентном эффекте в отдельности. Через 4 ч репеллентный эффект для клещей *Ixodes* и *Rhipicephalus* сохранялся на уровне выше 72,6 и 56,8 % соответственно. В период от 4 до 24 ч большинство оставшихся клещей отпадают, что показывает процент эффективности, наблюдаемый через 24 ч (99,6 и 95,1% для клещей родов *Ixodes* и *Rhipicephalus* соответственно). Это быстрое и устойчивое репеллентное действие имеет ключевое значение для уменьшения риска передачи клещами возбудителей.

Эффективность акарицидного действия против *I. ricinus* и *R. sanguineus* оставалась в течение месяца выше 97,7 %, что выше указанного в рекомендациях ЕС (ЕМЕА/CVMP/005/2000 – версия 2) порога 90 % спустя 48 ч. Комбинация перметрина и фипронила обеспечивала гибель клещей *I. ricinus* через 4 ч после воздействия с эффективностью 91,1 % в течение целого месяца. Препарат продемонстрировал устойчивую скорость уничтожения клещей *R. sanguineus* в течение 24 ч с эффективностью > 97,7 % на протяжении месяца. В данной статье впервые описано, как местный акарицидный препарат обеспечивает столь быстрое профилактическое действие в отношении устранения клещей *I. ricinus*.

Помимо быстрого и устойчивого репеллентного действия, для уменьшения риска передачи возбудителей клещами важно устойчивое и быстрое устранение клещей. Это также позволяет владельцам собак реже обнаруживать прикрепленных и напившихся кровью клещей на коже животных [13].

Высокая эффективность репеллентного действия и уничтожения клещей, наблюдаемая в ходе исследования, с наибольшей вероятностью обусловлена сочетанным действием перметрина и фипронила, которое в дальнейших экспериментах можно будет непосредственно сравнить с действием перметрина или фипронила по отдельности.

Заключение

Новая комбинация фипронила и перметрина оказалась высокоэффективной при быстром репеллентном и

акарицидном действии против двух видов клещей (*I. ricinus* и *R. Sanguineus*) у собак в течение как минимум 4 недель.

Конфликт интересов

Это исследование было профинансировано компанией Merial Limited. Все авторы были сотрудниками или партнерами компании Merial.

Вклад отдельных авторов

PD, FB, BF участвовали в разработке исследования. PD и JL составили протокол. JL провел исследование. Все авторы прочли и утвердили итоговый вариант статьи.

Заявление об отказе от ответственности

Фронтлайн Три-Акт является зарегистрированным товарным знаком компании Мериал во Франции и ожидает регистрации в других странах. Все другие товарные знаки являются собственностью соответствующих владельцев.

Этот документ предоставляется исключительно в научных целях. Любые приведенные здесь ссылки на фирменное название (бренд) или торговую марку используются только в информационных целях и не предназначены для коммерческих целей или для нарушения прав соответствующего владельца (владельцев) бренда (брендов) или торговой марки (марок).

Подробные данные об авторах

¹Merial SAS, 29 AvTony Garnier, 69007 Lyon, France. ²ClinVet International (Pty) Ltd, PO Box 111869321 Universitas, South Africa. ³Merial Limited, 3239 Satellite Blvd., Duluth, GA 30096, USA.

Получено: 27 августа 2015 г.

Принято: 7 октября 2015 г.

Опубликовано в интернете: 13 октября 2015 г.

Литература

1. Beugnet F, Marie JL. Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe. *Vet Parasitol.* 2009;163:298–305.
2. Otranto D, Dantas-Torres F. Canine and feline vector-borne diseases in Italy: current situation and perspectives. *Parasit Vectors.* 2010;3:2.
3. Beugnet F, Chalvet-Monfray K, Loukos H. FleaTickRisk: a meteorological model developed to monitor and predict the activity and density of three tick species and the cat flea in Europe. *Geospat Health.* 2009;4:97–113.
4. Halos L, Lebert I, Chao I, Vourc'h G, Ducrot C, Abrial D, et al. Questionnaire based survey on distribution and clinical incidence of canine babesiosis in France. *BMC Vet Res.* 2013;9:41.
5. Matijatko V, Torti M, Schettlers TP. Canine babesiosis in Europe: how many diseases? *Trends Parasitol.* 2012;28:99–105.
6. Halos L, Lebert I, Abrial D, Danlois F, Garzik K, Rodes D, et al. Questionnairebased survey on the distribution and incidence of canine babesiosis in countries of Western Europe. *Parasite.* 2014;21:13.
7. Vial HJ, Gorenflot A. Chemotherapy against babesiosis. *Vet Parasitol.* 2006;138:147–60.
8. Bourdoiseau G. Canine babesiosis in France. *Vet Parasitol.* 2006;138(1–2):118–25.
9. Taylor MA. Recent developments in ectoparasiticides. *Vet J.* 2001;161:253–68.
10. Jongejan F, Fourie JJ, Chester ST, Manavella C, Mallouk Y, Pollmeier MG, et al. The prevention of transmission of *Babesia canis canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs using a novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene. *Vet Parasitol.* 2011;179:343–50.
11. Brown M, Hebert AA. Insect repellents: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:243–9.
12. Marchiondo AA, Holdsworth PA, Fourie LJ, Rugg D, Hellmann K, Snyder DE, et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition: guidelines for evaluating the efficacy of parasiticides for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. *Vet Parasitol.* 2013;194:84–97.
13. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Hostetler J. Efficacy of imidacloprid (8.8% w/w) plus permethrin (44% w/w) spot-on topical solution against *Amblyomma americanum* infesting dogs using a natural tick exposure model. *Vet Ther.* 2006;7:99–106.
14. Halos L, Baneth G, Beugnet F, Bowman AS, Chomel B, Farkas R, et al. Defining the concept of 'tick repellency' in veterinary medicine. *Parasitology.* 2012;139(4):419–23.
15. Schein E, Mehlhorn H, Voigt WP. Electron microscopical studies on the development of *Babesia canis* (Sporozoa) in the salivary glands of the vector tick *Dermacentor reticulatus*. *Acta Trop.* 1979;36:229–41.
16. Doyle V, Beugnet F, Carithers D. Comparative efficacy of the combination fipronil-(S)-methoprene and the combination permethrin-imidacloprid against *Dermacentor reticulatus*, the European dog tick, applied topically to dogs. *Vet Ther.* 2005;6:303–10.
17. Dryden M, Payne P, McBride A, Mailen S, Smith V, Carithers D. Efficacy of fipronil (9.8% w/w) + (S)-methoprene (8.8% w/w) and imidacloprid (8.8% w/w) + permethrin (44% w/w) against *Dermacentor variabilis* (American dog tick) on Dogs. *Vet Ther.* 2008;9:15–25.
18. Tielmans E, Manavella C, Pollmeier M, Chester T, Murphy M, Gale B. Comparative acaricidal efficacy of the topically applied combinations fipronil/(S)-methoprene, permethrin/imidacloprid and metaflumizone/ amitraz against *Dermacentor reticulatus*, the European dog tick (ornate dog tick, Fabricius, 1794) in dogs. *Parasite.* 2010;17:343–8.
19. Dryden MW, Payne PA, Smith V, Hostetler J. Evaluation of an imidacloprid (8.8% w/w)-permethrin (44.0% w/w) topical spot-on and a fipronil (9.8% w/w)-(S)-methoprene (8.8% w/w) topical spot-on to repel, prevent attachment, and kill adult *Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor variabilis* ticks on dogs. *Vet Ther.* 2006;7:187–98.

20. Bonneau S, Gupta S, Cadiergues MC. Comparative efficacy of two fipronil spot-on formulations against experimental tick infestations (*Ixodes ricinus*) in dogs. *Parasitol Res.* 2010;107:735–9.
21. Prullage JB, Hair JA, Everett WR, Yoon SS, Cramer LG, Franke S, et al. The prevention of attachment and the detachment effects of a novel combination of fipronil, amitraz and (S)-methoprene for *Rhipicephalus sanguineus* and *Dermacentor variabilis* on dogs. *Vet Parasitol.* 2011;179:311–7.