

Профилактика передачи *Babesia canis* клещами *Dermacentor reticulatus* собакам, получавшим внутрь жевательные таблетки флураланера.

Janina Taenzler^{1§}, Julian Liebenberg², Rainer KA Roepke¹, Anja R Heckeroth¹

¹ MSD Animal Health Innovation GmbH, Zur Propstei, 55270 Schwabenheim, Germany

² ClinVet International, Uitsigweg, Bainsvlei, 9338 Bloemfontein, Free State, South Africa

§ Ответственный автор

Адреса электронной почты:

JT: janina.taenzler@msd.de

JL: Julian.liebenberg@clinvet.com

RR: rainer.roepke@msd.de

АН: anja.heckeroth@msd.de

Сокращения: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, п.н. — пара нуклеотидов, ПЦР — полимеразноцепная реакция, ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота, IFAT — indirect fluorescent antibody test (реакция непрямой иммунофлуоресценции)

Реферат

Общие сведения

Оценивался профилактический эффект жевательных таблеток флураланера в отношении передачи *Babesia canis* клещами *Dermacentor reticulatus*.

Методы

16 собак, отрицательных по данным ПЦР и реакции непрямой иммунофлуоресценции (IFAT) к *B. canis*, были распределены по двум группам. На 0-й день собаки в одной группе (n = 8) получили одну дозу жевательных таблеток (действующее вещество флураланер) внутрь в соответствии с инструкцией по применению, а собаки в контрольной группе (n = 8) лечения не получали. На 2, 28, 56, 70 и 84 день собак заражали 50 (±4) клещами *D. reticulatus*, инфицированными *B. canis*, а через 48 ± 4 ч. после заражения определяли количество клещей непосредственно на животных, раздвигая шерсть пальцами. Перед каждым заражением наличие *B. canis* в организме клещей подтверждалось методом ПЦР. На 90-й день клещей подсчитывали и удаляли со всех собак. Эффективность против клещей рассчитывалась для каждой временной точки, когда проводилась оценка. После лечения все собаки прошли физикальное обследование, причём образцы крови на ПЦР отбирались каждые 7 дней, образцы крови на IFAT — каждые 14 дней, а ректальная температура измерялась три раза в неделю. Собакам, у которых наблюдались симптомы бабезиоза или положительные результаты ПЦР-анализа, делался мазок крови для нахождения бабезий в эритроцитах, и при подтверждении диагноза назначалось лечение, и собака, в таком случае, заменялась на запасную. Профилактический эффект оценивался путём сравнения числа заражённых собак в группе, получавшей лечение, с числом заражённых собак в контрольной группе.

Результаты

Все контрольные собаки были заражены *B. canis*, что подтверждено методами ПЦР и IFAT. Ни одна из 8 собак, получавших лечение, не заразилась *B. canis*, так как результаты IFAT и ПЦР оставались отрицательными на протяжении всего исследования до 112-х

суток. Жевательная таблетка флураланера показала 100% эффективность в отношении клещей на 4, 30, 58 и 90 сутки, а на 72-е и 86-е сутки эффективность составила 99,6% и 99,2% соответственно. На протяжении 12 недель исследования показан 100% профилактический эффект в отношении передачи *B. canis*.

Выводы

Однократный приём жевательных таблеток флураланера внутрь эффективно предотвращает передачу *B. canis* инфицированными клещами *D. reticulatus* на протяжении 12 недель.

Ключевые слова

Babesia canis, бабезиоз, жевательные таблетки, флураланер, *Dermacentor reticulatus*, собака, эффективность, профилактический эффект, клещевые заболевания.

Общие сведения

Бабезиоз собак, вызываемый простейшими из рода *Babesia*, передающийся при укусе клеща-переносчика, является опасным и очень распространенным заболеванием. В Европе на сегодняшний день выявлено 4 вида бабезий, способных поражать собак: *Babesia canis*, *Babesia vogeli*, *Babesia gibsoni* и *Babesia vulpes sp. nov.*, ранее известный как *Babesia microti*-подобные [1—3]. Из этих видов *B. canis* наиболее широко распространён в Европе, а его ареал совпадает с ареалом его известного переносчика *Dermacentor reticulatus*, лугового клеща. *B. vogeli* наиболее распространён в бассейне Средиземного моря, где основным видом клеща является *Rhipicephalus sanguineus*. *Babesia microti*-подобные, по-видимому, встречаются в первую очередь на Северо-Западе Испании, в то время как встречаемость *B. gibsoni* носит более спорадический характер [2, 4]. Бабезии — это внутриклеточные простейшие, обитающие в эритроцитах хозяина. Клинические формы бабезиоза у собак варьируют от лёгкого кратковременного ухудшения самочувствия до острой формы, обусловленной тяжёлым гемолизом и быстро приводящей к гибели. Клинические симптомы включают бледность слизистых оболочек, повышение температуры тела, анорексию, желтуху, пирексию, увеличение селезенки и печени [2]. Однако тяжесть заболевания зависит от ряда факторов, в частности, вида бабезий, вызвавших данное заболевание, возраста, иммунного статуса собаки и наличия других инфекционных болезней [4]. Бабезиоз собак является одним из самых распространенных заболеваний, переносимых клещами, среди собак в мире [5]. Из-за увеличения количества домашних животных, более частых поездок на природу хозяев со своими питомцами и способностью членистоногих-переносчиков осваивать новые ареалы [6] клещи и переносимые ими заболевания распространяются по миру и уже не ограничиваются определёнными регионами. После прикрепления инфицированного клеща к собаке риск передачи возбудителя от клеща к собаке увеличивается при длительном кровососании. Для передачи простейших-возбудителей большинства клещевых заболеваний необходимо кровососание в течение как минимум 24—48 часов [7]. Для профилактики передачи возбудителей необходимо уничтожить инфицированного клеща в течение этого периода времени. Для количественного описания динамики передачи возбудителей клещевых заболеваний разработаны модели блокирования передачи возбудителей на клещах. Такая модель предполагает включение достаточного количества получающих лечение собак для испытания длительности профилактического действия, а также использование контрольной группы, в которой большинство собак заражаются переносимым клещом возбудителем. В настоящем исследовании собаки однократно получали жевательные таблетки флурананера. Флурананер — новый эктопаразитицид из нового класса изоксазолинов — оказывает основное действие при кровососании. Он действует на протяжении 12 недель и обеспечивает немедленное и надёжное уничтожение клещей и блох у собак [8]. Так как флурананер является эктопаразитицидом системного действия, то для того, чтобы он оказал эффект, клещ должен прикрепиться к коже хозяина и приступить к питанию, что приведёт к поглощению активного вещества. Исходя из быстрого наступления акарицидного эффекта, проявляющегося в течение 12 ч. после прикрепления клеща [9], в данной работе исследовалась способность флурананера при применении внутрь предотвращать передачу *B. canis*.

Методы

Дизайн исследования

Исследование проведено в соответствии с Надлежащей клинической практикой (руководство Международного сотрудничества по гармонизации технических требований

для регистрации ветеринарных средств (VICH) GL9, Надлежащая клиническая практика, Европейское агентство по лекарственным средствам, 2000) и Национальным стандартом ЮАР «SANS 10386:2008: Содержание и использование животных в научных целях», а перед началом исследования было получено разрешение Комитета по этике обращения с животными в клинической ветеринарии (CAEC). Данная работа представляет собой рандомизированное частично слепое исследование эффективности с отрицательным контролем. В исследовании использовались 16 беспородных собак (8 самцов, 8 самок), с отрицательным результатом ПЦР на ДНК бабезий и антитела к *B. canis* (IFAT) по итогам проведённых перед лечением анализов. Все включённые в исследование собаки были в возрасте от 1 до 8 лет и имели массу тела 13,2—26,9 кг. Состояние здоровья всех собак было хорошим; собаки не получали каких-либо противопаразитарных препаратов в течение 3 месяцев до 7-дневного периода, не являлись носителями клещей до лечения и были помечены уникальным номером с помощью микрочипирования. Перед рандомизацией собаки прошли физикальный осмотр и взвешивание. Собак каждого пола отсортировали в порядке уменьшения массы тела и случайным образом распределили по двум группам (терапевтическая и контрольная) по 8 собак в каждой с помощью сгенерированного на компьютере списка для рандомизации. Все собаки содержались в помещении и в течение исследования располагались поодиночке. Температура в помещении составляла 15,1—27,9°C, а относительная влажность — 21,9—66,4%. Всех собак кормили стандартным коммерчески доступным сухим кормом для собак, доступ к воде предоставлялся без ограничений.

Лечение

На 0-й день (т.е. день лечения) собаки из группы терапии получили одну дозу жевательных таблеток флураланера внутрь в соответствии с инструкциями производителя. Каждая собака получила половину суточного рациона корма приблизительно за 20 мин. до применения препарата, а остальную часть — непосредственно после приема препарата. Жевательная таблетка введена путём помещения в заднюю часть ротовой полости для стимуляции глотания. За каждой получившей препарат собакой непрерывно наблюдали в течение 1 ч. после введения для отслеживания рвоты или выплёвывания таблетки, чего не произошло ни у одной из 8 собак. Собаки в контрольной группе остались без лечения. Наблюдение за состоянием здоровья в 0-й день производилось у всех собак (терапевтической и контрольной групп) каждый час вплоть до 4 часов после применения.

Заражение клещами и оценка количества клещей

Для каждого заражения использовался лабораторный изолят клеща *D. reticulatus* (европейского происхождения), инфицированный *B. canis*. Заражение всех собак клещами проводилось на день 2, 28 (4 недели), 56 (8 недель) 70 (10 недель) и 84 (12 недель). Одна выборка клещей *D. reticulatus* (приблизительно 50 особей) отбиралась из каждой партии клещей, использовавшихся для каждого заражения, с целью определения процентной доли клещей, заражённых *B. canis*, методом ПЦР. При каждом заражении на собаку помещали 50 (± 4) жизнеспособных голодных взрослых клещей *D. reticulatus* (50% самок; 50% самцов). Перед заражением собакам не вводили успокоительное, но на время каждого заражения каждую собаку помещали в устройство для иммобилизации габаритами 90 × 80 × 70 см (Д × Ш × В), а клещей наносили на шерсть животных вручную; после этого собак иммобилизовали приблизительно на 10 минут. В это время клещей, падавших с животного, помещали на него повторно. Через 10 минут устройство для иммобилизации закрывали, а через 4 ч (± 10 мин.) собаку отпускали в её клетку. Количество клещей на каждом животном определяли непосредственно на теле, раздвигая шерсть пальцами. Подсчёт проводился через 48 ± 4 ч. после заражения (т.е. на 4, 30, 58, 72 и 86 день), однако клещей не удаляли. На 90-й день всех оставшихся на собаках клещей удаляли и подсчитывали. Персонал, проводивший заражение клещами, подсчёт клещей на

теле животных и удаление клещей на 90-й день, не был осведомлён о назначенном животным лечении.

Здоровье животных

Для обеспечения тщательного наблюдения за каждой собакой на предмет симптомов бабезиоза собак ветеринар проводил физикальный осмотр животных каждые 7 дней до момента завершения исследования (т.е. на 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 56, 63, 70, 77, 84, 91, 98, 105 и 112 день). Начиная с 8-го дня после лечения ректальную температуру каждой собаки измеряли три раза в неделю. Наблюдение за общим состоянием здоровья для подтверждения нормального состояния собаки или наличия отклонений от нормы, проводилось один раз в день на протяжении всего исследования (т.е. начиная за 7 дней до лечения и до 112 дня после лечения). Если у собаки отмечалось нарушение состояния здоровья или повышение ректальной температуры до 39,4 °С и выше, то проводился дополнительный физикальный осмотр у ветеринара. Если во время этого осмотра выявлялось одно или несколько отклонений от нормы, у животного отбиралась кровь для исследования мазка. Мазок крови высушивали на воздухе и окрашивали набором для окрашивания Diff-quick, после чего анализировали.

Кровь для серологического (IFAT) и ПЦР -анализа

Образцы крови для анализа сыворотки на антитела к *B. canis* отбирались с интервалом в 14 дней, начиная с 14-го дня после лечения. IFAT проводился с помощью коммерчески доступного набора «MegaScreen® FLUOBABESIA canis». Все образцы сыворотки разбавляли в соотношении 1:80, и результат считался положительным, если наблюдалась специфическая флуоресценция, и отрицательным, если она не наблюдалась. Образцы крови для ПЦР-анализа на ДНК *B. canis* отбирали у каждой собаки в пробирки с ЭДТА с интервалом в 7 дней. Общая геномная ДНК выделялась из образцов цельной крови с помощью коммерчески доступного набора для выделения ДНК (GeneJet Genomic DNA Purification kit, Thermo Scientific). При ПЦР использовались праймеры Babesia2F (5'-GGAAGGAGAAGTCGTAACAAGGTTTCC-3') и Bcanis2R (5'-CAGTGGTCACAGACCGGTCG-3') с комбинированной специфичностью к фрагменту ДНК *B. canis* ITS1, позволяющие провести амплификацию целевого фрагмента ДНК длиной в 302 пары нуклеотидов [10]. До 400 нг выделенной ДНК служили матрицей для ПЦР-амплификации целевого региона. Продукты ПЦР анализировали с помощью гель-электрофореза в агарозном геле. Наличие продукта ПЦР величиной приблизительно 300 п.н. указывало на наличие в образце целевого региона. Для верификации успешного прохождения ПЦР в каждой отдельной пробирке при каждом прогоне использовался положительный и отрицательный контроль, контроль без матрицы и внутренний контроль амплификации.

Экстренная терапия

У каждой собаки, у которой при обследовании ректальная температура была 39,4 °С или выше, либо отмечались положительные результаты ПЦР-анализа на ДНК бабезий или клинические симптомы бабезиоза, отбирался образец крови для исследования мазка. Собакам, положительным на наличие *B. canis* по данным анализа мазка крови, проводилась экстренная терапия и назначалось соответствующее лечение диминазеном (Беренил; MSD Animal Health) в дозе 1 мл / 20 кг массы тела на первый день и имидакарбом (Forray 65; MSD Animal Health) в дозе 1,2 мл/20 кг массы тела на следующий день. Собака, получившая экстренную терапию, продолжала оставаться объектом наблюдений за состоянием здоровья (т.е. оценки общего состояния, измерения ректальной температуры, физикального осмотра), однако не подвергалась в дальнейшем заражению клещами. Такая собака переводилась из помещения для содержания участвующих в исследовании животных в уличный вольер, открытый для воздействия внешних погодных условий, и содержалась в группе животных до окончательного

исключения из исследования. Перед переводом животного все клещи удалялись. У собаки отбирались образцы крови на ПЦР и IFAT, а после подтверждения бабезиоза обоими методами собаку окончательно исключали из исследования.

Собаки на замену

Так как в исследовании планировалось заражать собак клещами несколько раз (т.е. на 2, 28, 56, 70 и 84 день), то в дополнение к 8 основным собакам, включённым в контрольную группу, в исследование было включено достаточное количество собак для замены животных из этой группы, получивших экстренную терапию от бабезиоза. Перед включением в исследование заменяющая собака акклиматизировалась в течение 7 дней до своего первого заражения клещами. В это время использовались методы ПЦР и IFAT для подтверждения отрицательных результатов исследования на *B. canis*, а также проводился физикальный осмотр у ветеринарного врача. Предназначенные на замену собаки не проходили рандомизацию, однако по возможности подбирались того же пола, что и заменяемая контрольная собака.

Оценка эффективности

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета SAS® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, release 9.3). При всех статистических расчётах статистической единицей служила отдельная собака. Данные для каждой временной точки подсчётов клещей на теле собак анализировались отдельно. Процентная эффективность в отношении клещей рассчитывалась для терапевтической группы в каждой временной точке оценки с помощью формулы Эббота для среднего геометрического: Эффективность (%) = $100 \times (M_c - M_t) / M_c$, где M_c = среднее значение общего количества живых прикрепившихся клещей на контрольных собаках, а M_t — среднее значение общего количества живых прикрепившихся клещей на собаках, получавших лечение. В случае нулевого количества среднее геометрическое рассчитывалось следующим образом:

$$x_g = \left(\prod_{i=1}^n (x_i + 1) \right)^{\frac{1}{n}} - 1$$

Оценивалась достоверность различий между логарифмом количества живых прикрепившихся клещей в получавшей лечение группе в каждый момент времени и логарифмом количества клещей в контрольной группе. Группы сравнивались с помощью смешанной линейной модели, в которой группа была фиксированным эффектом, а блок — случайным эффектом. Двусторонний уровень достоверности равнялся $P \leq 0,05$. Выраженный в процентах профилактический эффект против *B. canis* рассчитывался следующим образом: Профилактический эффект (%) = $100 \times (TC - TT) / TC$, где TC — общее количество инфицированных собак в контрольной группе, а TT — общее количество инфицированных собак в опытной группе. Собака считалась инфицированной *B. canis*, если при серологическом исследовании выявлялись антитела к *B. canis* (IFAT), а также были положительными результаты ПЦР-RLB на ДНК *B. Canis*.

Результаты

Ни у одной из 8 собак, получавших лечение флураланером внутрь, во время 12-недельного периода наблюдений после лечения не наблюдалось нежелательных эффектов, связанных с терапией. В контрольную группу в течение исследования было включено в общей сложности 19 собак на замену (10 самцов, 9 самок), за счёт чего было обеспечена

численность контрольной группы в 8 животных во время каждого заражения; это было возможно для каждого времени заражения, за исключением последнего, приходившегося на 84-й день. Для заражения клещами на 84-й день имелось всего 6 контрольных животных, из которых у 2 были получены положительные результаты анализа мазка крови и ПЦР-анализа на 85-й день и проведена экстренная терапия; с учётом этого, при подсчёте клещей на теле животных методом раздвигания шерсти пальцами на 86-й день контрольная группа состояла всего из 4 животных. Таким образом, расчёт эффективности на 86-й и 90-й день проводился для 4 контрольных животных. Среднее количество клещей и подробные сведения об эффективности препарата против клещей приведены в табл. 1. Эффективность против клещей, равная 99,2—100% в каждый момент времени достигалась после однократного применения флураналера. Ни у одной собаки, получившей жевательные таблетки Бравекто™, не появилось клинических симптомов бабезиоза. У собак в контрольной группе появились клинические симптомы бабезиоза, такие, как бледность слизистых оболочек, ректальная температура тела 39,4 °С или выше, подавленное/вялое поведение, увеличение лимфоузлов и селезенки.

Ректальная температура тела измерялась у каждой собаки три раза в неделю. У 19 из 27 контрольных собак ректальная температура тела как минимум в одном случае за время исследования составила 39,4 °С или выше. В опытной группе ректальная температура 39,4 °С или выше, была зафиксирована у одной собаки однократно, на 17 день исследования. Связь повышенной ректальной температуры тела с инфекцией *B. canis* не была подтверждена, так как результаты анализа крови (анализ мазка крови, ПЦР и IFAT) у этого животного были отрицательны на *B. canis* в течение всего периода исследования (см. табл. 2). В каждый момент заражения анализ методом ПЦР показывал, что *B. canis* инфицировано 12—16% клещей. Модель инфекции считается адекватной, так как все собаки в контрольной группе оказались заражены *B. canis*, что подтверждено положительными результатами анализа мазка крови на наличие бабезий в эритроцитах, ПЦР-анализа на определение ДНК бабезий и IFAT-анализа на антитела к *B. canis* после первого или последующих случаев заражения клещами. Ни одна из собак опытной группы не заразилась *B. canis* на протяжении всего исследования, что подтверждено отсутствием антител к *B. canis* по данным IFAT и отрицательным результатом теста на ДНК бабезий по данным ПЦР-анализа при каждом плановом анализе крови вплоть до 4 недель после последнего заражения клещами (табл. 2). После однократного применения флураналера внутрь достигнут 100% профилактический эффект против распространения *B. canis* заражёнными клещами *D. reticulatus* (см. табл. 3).

Обсуждение результатов

Блокирование передачи возбудителей болезни (профилактический эффект) собакам при укусе клещей-переносчиков всё чаще становится одним из требований владельцев домашних животных и ветеринарных врачей при оценке возможностей акарицидных средств.

Бабезиоз собак — одно из наиболее распространенных заболеваний, передаваемых клещами [5], поэтому оно использовалось в качестве модели для оценки способности флураналера предотвращать передачу *B. canis* заражёнными клещами *D. reticulatus*. Простейшие *B. canis* инфицируют эритроциты, вызывая заболевание в различных формах - от лёгкой до тяжёлой - с симптомами различной степени тяжести вплоть до летального исхода при отсутствии лечения. По этой причине собаки из контрольной группы немедленно получали экстренную терапию после получения положительного результата анализа мазка крови. Для этих собак, получивших экстренную терапию, в исследование были включены собаки на замену в достаточном количестве для сохранения численности контрольной

группы на уровне как минимум 6 собак для статистического анализа, в соответствии с требованиями руководства по оценке эффективности паразитицидов для лечения, профилактики и контроля инвазии блох и клещей у собак и кошек [11]. Флураланер — первый препарат для приёма внутрь, оказывающий системное действие в отношении клещей и блох с продолжительностью эффекта более 12 недель [8, 12]. До 2014 г. вещества для борьбы с клещами у собак выпускались в виде препаратов для точечного нанесения, аэрозолей или ошейников, оказывающих акарицидный эффект при кровососании и/или при контактном действии / за счёт репеллентного эффекта [13]. В исследованиях скорости уничтожения, проведённых Wengenmayer et al. [9], показано, что при применении внутрь флураланер начинает убивать имеющихся на собаке клещей уже через 4 ч. (89,6%), вызывая почти полное уничтожение клещей в течение 12 ч. после лечения на протяжении всего 12-недельного периода действия. Эти результаты подтверждает отличная эффективность в отношении клещей в данном исследовании (см. табл. 1). Так как флураланер оказывает основное действие при питании, то защитный эффект флураланера менее очевиден. Для оказания флураланером эффекта необходимо, чтобы клещи прикрепилась к коже хозяина и приступили к питанию, что приводит к попаданию активного препарата в организм паразита и к его гибели [8]. Время передачи *B. canis* от инфицированных клещей *D. reticulatus* приводится Heile et al. [14] и составляет 48—72 ч. после прикрепления клеща. При его прикреплении к коже хозяина запускается процесс созревания спорозоитов, расположенных в слюнных железах клеща. Через несколько дней после прикрепления клеща передача возбудителя через слюну клеща вызывает заражение хозяина [15]. Благодаря своему быстрому акарицидному действию, флураланер эффективно предотвращает передачу *B. canis* от инфицированных клещей *D. reticulatus* собакам (табл. 3). Жевательные таблетки флураланера продемонстрировали эффективность против клещей на уровне 99,2—100% в течение всего 12-недельного периода исследования. Использование такого активного препарата с увеличенным интервалом между применениями, как флураланер, снижает риск неэффективности лечения вследствие низкой приверженности владельцев собак рекомендациям по ежемесячной терапии. Приверженность владельцев — важный компонент успеха борьбы с инвазиями клещей в сезон их активности. В настоящем исследовании показано, что лечение жевательными таблетками флураланера не только эффективно против клещей и защищает собак от передачи возбудителей, но и сохраняет эффективность на протяжении 12-недельного периода после лечения. Более того, в дополнение к эффективности против *D. reticulatus*, флураланер в течение того же времени эффективен и в отношении других клещей и блох, способных заражать этих животных одновременно с луговым клещом [12, 16].

Выводы

Однократное применение жевательных таблеток флураланера у собак предотвратило передачу *B. canis* инфицированными клещами *D. reticulatus* на 100% на протяжении 12 недель. На протяжении всего 12-недельного исследования акарицидная эффективность флураланера составила 99,2—100%. Длительный период между применениями жевательных таблеток флураланера обеспечивает большее удобство, чем средства против клещей для ежемесячного применения, и может повысить комплаентность применения препаратов от клещей и блох в течение всего года.

Конфликт интересов

JL является сотрудником ClinVet, а все остальные авторы являются сотрудниками MSD Animal Health. Данное исследование проведено в рамках исследовательской программы

по оценке способности флураланера при применении внутрь подавлять передачу возбудителей болезней хозяевам после прикрепления клещей.

Вклад авторов

Дизайн и протокол данного исследования, а также отчет по его результатам подготовлены JT, JL, AH и RR. JL и его группа в ClinVet отвечали за этап работы с животными, сбор данных и статистические расчёты. Все авторы проверили и утвердили окончательную версию.

Благодарности

Авторы хотели бы поблагодарить сотрудников ClinVet за содействие и вклад в проведение данного исследования.

Литература

1. Matijatko V, Torti M, Schetters TP. Canine babesiosis in Europe: how many diseases? *Trends Parasitol.* 2012;28:99–105.
2. Solano-Gallego L, Baneth G. Babesiosis in dogs and cats—expanding parasitological and clinical spectra. *Vet Parasitol.* 2011;181:48–60.
3. Baneth G, Florin-Christensen M, Cardoso L, Schnittger L. Reclassification of *Theileria annae* as *Babesia vulpes* sp. nov. *Parasit Vectors.* 2015;8:207.
4. Irwin PJ. Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control. *Parasit Vectors.* 2009;2 Suppl 1:S4.
5. Jongejans F, Uilenberg G. The global importance of ticks. *Parasitology.* 2004;129(Suppl):3–14.
6. Irwin PJ. It shouldn't happen to a dog... or a veterinarian: clinical paradigms for canine vector-borne diseases. *Trends Parasitol.* 2014;30:104–12.
7. Little SE. Changing paradigms in understanding transmission of canine tick-borne diseases: the role of interrupted feeding and intrastadial transmission. Mazara del Vallo, Sicily, Italy: 2nd Canine Vector-Born Disease (CVBD) Symposium 2007, p. 30–4.
8. Bravecto EPAR summary for the public. European Medicines Agency. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/002526/WC500163861.pdf].
9. Wengenmayer C, Williams H, Zschiesche E, Moritz A, Langenstein J, Roepke R, et al. The speed of kill of fluralaner (Bravecto) against *Ixodes ricinus* ticks on dogs. *Parasit Vectors.* 2014;7:525.
10. Beugnet F, Halos L, Larsen D, Labuschagne M, Erasmus H, Fourie J. The ability of an oral formulation of afoxolaner to block the transmission of *Babesia canis* by *Dermacentor reticulatus* ticks to dogs. *Parasit Vectors.* 2014;7:283.
11. Marchiando AA, Holdsworth PA, Green P, Blagburn BL, Jacobs DE. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) guideline for evaluating the efficacy of parasiticide for the treatment, prevention and control of flea and tick infestations on dogs and cats. *Vet Parasitol.* 2007;145:332–44.
12. Rohdich N, Roepke RK, Zschiesche E. A randomized, blinded, controlled and multicentered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto (fluralaner) against Frontline (fipronil) in flea- and tick- infested dogs. *Parasit Vectors.* 2014;7:83.
13. Blagburn BL, Dryden MW. Biology, treatment, and control of flea and tick infestations. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2009;39:1173–200.
14. Heile C, Heydorn AO, Schein E. *Dermacentor reticulatus* (Fabricius, 1794)—distribution, biology and vector for *Babesia canis* in Germany. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2006;119:330–4.

15. Uilenberg G. Babesia—a historical overview. *Vet Parasitol.* 2006;138:3–10.
16. Williams H, Young DR, Qureshi T, Zoller H, Heckerroth AR. Fluralaner, a novel isoxazoline, prevents flea (*Ctenocephalides felis*) reproduction in vitro and in a simulated home environment. *Parasit Vectors.* 2014;7:275.

Таблицы

Таблица 1 — Среднее количество клещей и эффективность однократного применения жевательных таблеток флураланера внутрь в отношении клещей

День 4	Среднее количество живых клещей ^a (контроль/лечение) [n]	18,6/0,0
	Эффективность [%]	100 ^b
День 30	Среднее количество живых клещей ^a (контроль/лечение) [n]	18,8/0,0
	Эффективность [%]	100 ^b
День 58	Среднее количество живых клещей ^a (контроль/лечение) [n]	12,7/0,0
	Эффективность [%]	100 ^b
День 72	Среднее количество живых клещей ^a (контроль/лечение) [n]	22,2/0,1
	Эффективность [%]	99,6 ^b
День 86	Среднее количество живых клещей ^a (контроль/лечение) [n]	23,0/0,2
	Эффективность [%]	99,2 ^b
День 90	Среднее количество живых клещей ^a (контроль/лечение) [n]	22,3/0,0
	Эффективность [%]	100 ^b

^a Среднее геометрическое

^b Логарифмический показатель количества живых клещей в опытной группе достоверно ($p < 0,0001$) отличается от логарифмического показателя количества в контрольной группе

Таблица 2 — Количество собак с повышенной ректальной температурой тела (РТТ) и количество собак, положительных на *B. canis* по результатам анализа мазка крови, ПЦР и IFAT

Группа	РТТ $\geq 39,4$ °C	Мазок крови [ПОЛ]	ПЦР [ПОЛ]	IFAT [ПОЛ]
Контроль [n]	19/27	27/27	27/27	27/27
Опытная группа ^a [n]	1 ^b /8	0/8	0/8	0/8

^a Применение жевательных таблеток флураланера внутрь

^b У одной собаки отмечена температура 39,8 °C однократно через 17 дней после лечения

Таблица 3 — профилактический эффект в отношении передачи *B. canis* клещами *D. reticulatus*

	Контроль	Опытная группа ^a
Инфицировано [n]	27/27	0/8
Не инфицировано [n]	0/27	8/8
Инфицировано [%]	100	0
Профилактика [%]	-	100
Значение p	-	0,0002

^a Применение жевательных таблеток флураланера внутрь