



Поступила в редакцию 22.12.2016
Принята в печать 15.10.2017

УДК 619:615.015.4
DOI:

Для цитирования:

Миленина М. В., Мусаев М. Б., Белова Е. Е., Новик Т.С., Абрамов В.Е. Субхроническая токсичность супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Российский паразитологический журнал. – М., 2017. – Т. 42, Вып. 4 – С. 387–391

For citation:

Milenina M. V., Musaev M. B., Belova E.E., Novik T.S., Abramov V.E. Subchronic toxicity of the supramolecular complex of triclabendazole. Russian Journal of Parasitology, 2017, V. 42, Iss. 4, pp. 387–391

СУБХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ТРИКЛАБЕНДАЗОЛА

Миленина М. В., Мусаев М. Б., Белова Е. Е., Новик Т.С., Абрамов В.Е.

Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрабина, 117218, Москва, Б. Черемушкинская, д. 28, e-mail: sekretar@vniigis.ru

Реферат

Цель исследования – доклиническая оценка субхронической токсичности супрамолекулярного комплекса триклабендазола на лабораторных животных.

Материалы и методы. Исследования проводили на 40 крысах-самцах массой тела 200–220 г. Животных разделили на 4 равные группы. Препарат вводили крысам 1, 2 и 3-й групп в дозах соответственно 1/5 (2600 мг/кг), 1/10 (1300 мг/кг) и 1/20 (650 мг/кг) от ЛД₅₀ (13000 мг/кг) в течение 7 сут ежедневно перорально в желудок с помощью зонда. Животные 4-й группы получали 1%-ный крахмальный клейстер и служили контролем. В течение опыта проводили наблюдение за общим состоянием животных, видимыми физиологическими функциями (приемом корма, воды и т. д.), наличием признаков интоксикации; взвешивали животных на 1, 3, 5 и 7-е сутки опыта. На 8-е сутки животных всех групп убивали методом декапитации. После убоя крыс и забора крови проводили лапаротомию, определяли массу основных органов (сердца, легких, печени, почек, селезенки, мозга, семенников, тимуса, поджелудочной железы и надпочечников) и рассчитывали массовые коэффициенты, устанавливали наличие видимых изменений. Гематологические и биохимические показатели крови у крыс подопытных и контрольной групп исследовали на автоматическом анализаторе.

Результаты и обсуждение. При введении препарата в трех тестируемых дозах общее состояние и поведение животных было в норме; признаки интоксикации отсутствовали. Триклафасцид не влиял на прирост массы тела. При исследовании внутренних органов опытных животных отклонений от нормы выявлено не было. Массовые коэффициенты внутренних органов у крыс опытных и контрольной группы достоверно не отличались друг от друга. При введении препарата в дозах 1/5 и 1/10 от ЛД₅₀ наблюдали незначительное понижение уровня гемоглобина по отношению к контролю. Количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ достоверных изменений не претерпели. В испытанных дозах триклафасцид не оказал значимого влияния на концентрацию общего белка, глюкозы. Функциональное состояние почек оценивали по уровню мочевины и креатинина. Оба показателя были на уровне с контролем. Активность аспартат- и аланинаминотрансфераз не подверглась значительным изменениям после введения препарата в тестируемых дозах, что говорит о том, что функциональное состояние печени остается в норме.

Ключевые слова: супрамолекулярный комплекс, триклабендазол, арабиногалактан, триклафасцид, крысы, гематологические и биохимические показатели, субхроническая токсичность.

Введение

Фасциолез широко распространен в России и представляет серьезную проблему для животноводства [4, 8]. Ущерб от фасциолеза складывается за счет снижения мясной, молочной продуктивности, выбраковки пораженной печени [8].

Одним из эффективных антигельминтиков с выраженной фасциолоцидной активностью является импортный препарат фирмы «Сибя-Гейги» триклабендазол (сином.: фазинекс 5% сусп.). Химическое название: 5-хлоро-6-(2,3-дихлорофенокси)-2-(метилтио)1Н-бензимидазол. Препарат представляет собой кристаллический порошок со слабым медикаментозным запахом, без вкуса, в воде не растворим. Триклабендазол нашёл широкое применение за рубежом, но в России препарат практически не применяют из-за его высокой стоимости [1, 3–5].

Сотрудниками Института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, Москва) и ВНИИП им. К. И. Скрабина были разработаны супрамолекулярные комплексы. Одним из этих комплексов является триклабендазол, полученный с применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-истирающего типа на основе водорастворимого полисахарида арабиногалактана, под названием триклафасцид (передан для испытания доктором химических наук С. С. Халиковым) [2, 6, 7].

Целью наших исследований была доклиническая оценка субхронической токсичности супрамолекулярного комплекса триклабендазола на лабораторных животных.

Материалы и методы

Исследования проводили на 40 крысах-самцах массой тела 200–220 г. Животных разделили на 4 равные группы. Препарат вводили крысам 1, 2 и 3-й групп в дозах соответственно 1/5 (2600 мг/кг), 1/10 (1300 мг/кг) и 1/20 (650 мг/кг) от ЛД₅₀ (13000 мг/кг) в течение 7 сут ежедневно перорально в желудок с помощью зонда. Животные контрольной группы получали 1%-ный крахмальный клейстер.

В течение опыта проводили наблюдение за общим состоянием животных, видимыми физиологическими функциями (прием корма, воды и т. д.), наличием признаков интоксикации; взвешивали животных на 1, 3, 5 и 7-е сутки опыта. На 8-е сутки животных всех групп убивали методом декапитации; отбирали пробы крови (с антикоагулянтном и



без) для определения гематологических и биохимических показателей.

После убоя крыс и забора крови была проведена лапаротомия, определяли массу основных органов (сердце, легкие, печень, почки, селезенка, мозг, семенники, тимус, поджелудочная железа и надпочечники) и рассчитывали массовые коэффициенты. Макроскопическое исследование проводили, принимая во внимание наличие видимых изменений (цвет, форма, консистенция органов, кровоизлияния).

Гематологические показатели крови крыс определяли в лаборатории «Айболит». Кровь у крыс подопытных и контрольной групп исследовали со стабилизатором ЭДТА на автоматическом анализаторе «Hema Screen Vet». При этом учитывали количество эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, в том числе лимфоцитов и рассчитывали лейкограмму.

Биохимические показатели крови крыс исследовали на автоматическом анализаторе «SuperZ».

Исследования проводили в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005) [9].

Результаты и обсуждение

При введении препарата в трех тестируемых дозах общее состояние и поведение животных было в норме; животные были активны, принимали корм и воду, признаки интоксикации отсутствовали.

В таблице 1 приведена динамика прироста массы тела крыс трех опытных и контрольной групп. По проценту прироста к исходной массе можно судить, что триклафасцид критически не влияет на прирост массы тела. Входящий в состав препарата биологически активный полисахарид арабиногалактан обладает заметными гепатопротекторными свойствами, очищает организм, нормализует пищеварительный тракт, повышает иммунитет и, возможно, способствует приросту массы тела.

Таблица 1

Динамика прироста массы тела крыс, получавших триклафасцид в разных дозах

Срок исследования, сутки	Масса тела крыс (г), получавших препарат в дозе			Контроль
	1/5 от ЛД ₅₀ (2600 мг/кг)	1/10 от ЛД ₅₀ (1300 мг/кг)	1/20 от ЛД ₅₀ (650 мг/кг)	
1	227,2±6,86	232,7±7,42	218,4±6,44	226,8±7,19
7	302,1±7,45	307,3±30,13	295,6±13,49	282,5±12,05
% к исходной массе	132,96	132,06	135,35	124,56

При исследовании внутренних органов опытных животных отклонений от нормы выявлено не было. Внешний вид, форма и консистенция органов, характер и степень кровенаполнения соответствовали контролю.

По данным таблицы 2 массовые коэффициенты внутренних органов у крыс опытных и контрольной групп достоверно не отличались друг от друга.

Таблица 2

Влияние триклафасцида на относительную массу внутренних органов крыс

Орган	Масса органа (г) у крыс, получавших препарат в дозе			Контроль
	1/5 от ЛД ₅₀ (2600 мг/кг)	1/10 от ЛД ₅₀ (1300 мг/кг)	1/20 от ЛД ₅₀ (650 мг/кг)	
Печень	11,97±0,81	12,37±0,99	12,24±0,88	11,45±0,95
Почки	1,96±0,12	2,00±0,09	1,91±0,19	1,73±0,06
Сердце	0,99±0,17	1,05±0,15	0,96±0,09	0,95±0,13
Тимус	0,65±0,1	0,64±0,09	0,59±0,09	0,57±0,05
Легкие	2,65±0,36	2,86±0,69	2,63±0,41	2,38±0,43
Селезенка	1,22±0,25	1,24±0,48	1,12±0,16	1,08±0,12
Поджелудочная железа	0,76±0,16	0,69±0,15	0,79±0,18	0,74±0,24
Надпочечники	0,058±0,01	0,06±0,01	0,062±0,01	0,056±0,01
Семенники	3,03±0,09	3,01±0,12	2,92±0,2	2,81±0,14
Головной мозг	1,76±0,09	1,67±0,17	1,68±0,8	1,62±0,11

Относительная масса печени крыс при введении препарата в дозах 1/5, 1/10 и 1/20 от ЛД₅₀ составила соответственно 11,97±0,81 г, 12,37±0,99 и 12,24±0,88 г при контроле 11,45±0,95 г.

Результаты гематологических показателей приведены в таблице 3. При введении препарата в дозах 1/5 и 1/10 от ЛД₅₀ наблюдали незначительное понижение уровня гемоглобина по отношению к контролю – соответственно 111,3±4,59 и 116,5±4,08 (при контроле 124,4±12,48). Количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, СОЭ достоверных изменений не претерпели.

Таким образом, нами не установлено влияния триклафасцида на основные гематологические показатели крыс при многократном введении.

В таблице 4 приведены значения биохимических показателей сыворотки крови крыс после введения испытуемого препарата в различных дозах.

В испытанных дозах триклафасцид не оказал значимого влияния на концентрацию общего белка, глюкозы. Функциональное состояние почек оценивали по уровню мочевины и креатинина. Оба показателя были на уровне с контролем. Концентрация мочевины в сыворотке крови крыс после введения препарата в дозах 1/5, 1/10 и 1/20 от



ЛД₅₀ составила соответственно 8,1±0,95 ммоль/л, 8,6±1,15 и 7,57±1,02 ммоль/л при 9,11±0,68 ммоль/л в контроле; уровень креатинина – 44,55±1,81 мкмоль/л, 47,11±1,61 и 43,33±3,04 мкмоль/л при 45,5±3,04 мкмоль/л в контроле.

Активность аспартат- и аланинаминотрансфераз не подверглась значительным изменениям после введения препарата в тестируемых дозах, что говорит о том, что функциональное состояние печени остается в норме.

Заключение

На основании проведенных исследований можно заключить, что триклафасид в дозах 1/5 (2600 мг/кг), 1/10 (1300 мг/кг) и 1/20 (650 мг/кг) от ЛД₅₀ при пероральном введении в течение 7 сут отклонений в клиническом состоянии животных не вызывает. Массовые коэффициенты внутренних органов находятся в пределах нормы. Гематологические и биохимические показатели не подвергаются значительным изменениям.

Таблица 3

Влияние триклафасида на гематологические показатели крови у крыс (n = 10, P ≤ 0,05)

Показатель	Значение показателя для крыс, получавших препарат в дозе			Контроль
	1/5 от ЛД ₅₀ (2600 мг/кг)	1/10 от ЛД ₅₀ (1300 мг/кг)	1/20 от ЛД ₅₀ (650 мг/кг)	
Гематокрит, %	30,54±4,04 t = 2,61	32,43±2,97 t = 1,79	37,96±1,97 t = 1,86	35,03±3,18
Гемоглобин, г/л	111,3±4,59 t = 2,95	116,5±4,08 t = 1,8	130,6±20,38 t = 0,77	124,4±12,48
Эритроциты, 10 ⁹ /л	5,94±0,56 t = 1,1	6,13±0,79 t = 0,54	7,62±1,58 t = 2,02	6,36±0,98
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,54±1,56 t = 1,74	17,4±1,6 t = 3,24	17,53±1,61 t = 3,07	19,68±1,34
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, %	45,38±4,44 t = 1,67	41,92±3,7 t = 3,92	42,36±4,22 t = 3,39	48,52±3,41
Средний объем эритроцита, мкм ³	40,92±0,94 t = 0,95	41,79±1,49 t = 2,18	41,06±0,38 t = 1,71	40,54±0,82
Показатель анизоцитоза эритроцитов, %	13,64±0,8 t = 0,24	13,67±0,36 t = 0,35	13,96±1,16 t = 0,78	13,52±1,2
СОЭ, мм/ч	2,2±0,63 t = 0,3	2,3±0,67 t = 0,6	2,01±0,81 t = 0,27	2,1±0,73
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,82±1,25 t = 0,23	6,06±0,64 t = 0,33	6,04±0,5 t = 0,3	5,94±0,84
Лейкоцитарная формула				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,9±1,76 t = 0,61	1,7±0,42 t = 2,56	2,00±0,42 t = 1,45	2,6±0,84
Сегментоядерные нейтрофилы, %	27,99±1,95 t = 3,66	19,3±8,34 t = 0,94	18,4±6,85 t = 1,46	22,4±4,5
Эозинофилы, %	0	0	0	0
Моноциты, %	2,00±1,88 t = 0,5	0,9±0,87 t = 1,25	1,2±0,20 t = 0,68	1,6±1,42
Базофилы, %	0	0	0	0
Лимфоциты, %	67,2±6,27 t = 2,17	78,5±7,84 t = 1,95	78,4±6,41 t = 1,78	73,4±5,39
Тромбоциты, 10 ³ /л	648,4±136,23 t = 0,75	632,4±89,58 t = 0,59	660,4±73,02 t = 1,15	599,01±141,57
(P ≤ 0,05 при t _{критическом} = 2,10)				

Таблица 4

Влияние триклафасида на биохимические показатели крови у крыс (n = 10, P ≤ 0,05)

Показатель	Значение показателя для крыс, получивших препарат в дозе			Контроль
	1/5 от ЛД ₅₀ (2600 мг/кг)	1/10 от ЛД ₅₀ (1300 мг/кг)	1/20 от ЛД ₅₀ (650 мг/кг)	
Билирубин общий, мкмоль/л	2,96±0,27 t = 2,01	2,3±0,39 t = 0,64	2,83±0,25 t = 0,96	2,45±0,48
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,98±0,19 t = 0,83	0,81±0,18 t = 0,12	0,89±0,17 t = 0,84	0,8±0,21



АСТ, Ед/л	166,75±15,29 t = 1,09	184,23±19,93 t = 0,90	172,54±15,34 t = 0,44	175,5±14,64
АЛТ, Ед/л	52,22±7,17 t = 0,31	58,11±6,35 t = 1,23	50,88±6,31 t = 0,68	53,44±8,61
Щелочная фосфатаза, Ед/л	392,78±61,57 t = 0,04	368,33±41,38 t = 0,59	413,33±71,64 t = 0,51	391,11±89,24
ГГТ, Ед/л	0,41±0,34 t = 0,28	0,51±0,33 t = 1,01	0,71±0,64 t = 1,11	0,36±0,27
Креатинин, мкмоль/л	44,55±1,81 t = 0,79	47,11±1,61 t = 1,27	43,33±3,04 t = 2,11	45,5±3,04
Мочевина, ммоль/л	8,1±0,95 t = 2,42	8,6±1,15 t = 0,75	7,57±1,02 t = 3,13	9,11±0,68
Глюкоза, ммоль/л	5,87±0,39 t = 1,96	6,07±0,91 t = 1,8	5,64±0,69 t = 0,86	5,39±0,58
ЛДГ, Ед/л	311,88±52,84 t = 1,76	236,55±64,63 t = 3,53	318,88±127,46 t = 1,13	378,77±93,62
Общий белок, г/л	58,4±3,8 t = 3,04	60,8±3,55 t = 1,65	59,9±2,33 t = 2,7	63,4±3,09
(P ≤ 0,05 при t _{критическом} = 2,10)				

Литература

1. Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. – М., 2009. – 406 с.
2. Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Поляков Н. А., Мусаев М. Б., Варламова А. И., Садов К. М. Лимова Ю. В. Применение нано- и механохимической технологии и адресной доставки для разработки антигельминтных препаратов // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2016. – Вып. 17. – С. 30–36.
3. Демидов Н. В. Антигельминтики в ветеринарии. – М., 1982. – 362 с.
4. Демидов Н. В. Фасциозы животных. – М.: Колос, 1965. – 207 с.
5. Клёнова И. Ф., Илюхина И. Н., Архипов И. А., Написанова Л. А. Зарубежные ветеринарные препараты в России. – М., 1999. – 314 с.
6. Миленина М. В., Мусаев М. Б. Оценка острой токсичности и раздражающего действия супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2016. – Вып. 17. – С. 256–259.
7. Миленина М. В., Мусаев М. Б. Кумулятивные свойства супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2016. – Вып. 17. – С. 259–261.
8. Сазанов А. М., Сафиуллин Р. Г. Лечебная и экономическая эффективность политрема и гексихола при фасциозе коров // Тезисы докладов научной конференции «Меры профилактики и борьбы с трематодозами человека и животных». – Сумы, 1991. – С.104.
9. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М., 2005. – 832 с.

References

1. Arkhipov I. A. *Antigel'mintiki: farmakologiya i primeneniye* [Anthelmintics: pharmacology and application]. M., 2009. 406 p. (In Russian)
2. Arkhipov I. A., Halikov S. S., Dushkin A. V., Polyakov N. A., Musaev M. B., Varlamova A. I., Sadoy K. M. Limova Yu. V. Application of nano mechanical chemical technology and address delivery in development of anthelmintics. *Materialy dokl. nauch. konf. Vserossiyskogo obshhestva gel'mintologov RAN Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami* [Proc. of All-Russ. Soc. of Helminthol. «Theory and practice of the struggle against parasitic diseases»]. M., 2016, i. 17, pp. 30–36. (In Russian)
3. Demidov N. V. *Antgel'mintiki v veterinarii* [Anthelmintics in veterinary]. M., 1982. 362 p. (In Russian)
4. Demidov N. V. *Fasciolez zhivotnykh* [Fascioliasis in animals]. M., Kolos, 1965. 207 p. (In Russian)
5. Klyonova I. F., Ilyuhina I. N., Arkhipov I. A., Napisanova L. A. Zarushezhnye veterinarnye preparaty v Rossii [Foreign veterinary pharmaceuticals in Russia]. M., 1999. 314 p. (In Russian)
6. Milenina M. V., Musaev M. B. Assessment of acute toxicity and irritation effect of the supramolecular complex of Triclabendazole. *Materialy dokl. nauch. konf. Vserossiyskogo obshhestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»* [Proc. of All-Russ. Soc. of Helminthol. «Theory and practice of the struggle against parasitic diseases»]. M., 2016, i. 17, pp. 256–259. (In Russian)
7. Milenina M. V., Musaev M. B. Cumulative properties of the supramolecular complex of Triclabendazole. *Materialy dokl. nauch. konf. Vserossiyskogo obshhestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»* [Proc. of All-Russ. Soc. of Helminthol. «Theory and practice of the struggle against parasitic diseases»]. M., 2016, i. 17, pp. 259–261. (In Russian)
8. Sazanov A. M., Safiullin R. G. Medical and economic effectiveness of Polytreme and Hexycholum against fascioliasis in cows. *Tezisy dokladov nauchnoy konferentsii «Mery profilaktiki i bor'by s trematodozami cheloveka i zhivotnykh»* [Proc. of sci. conf. «Measures for prevention and struggle against trematodosis in human and animals»]. Sumy, 1991, pp. 104. (In Russian)



9. Habriev R. U. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv* [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. M., 2005. 832 p. (In Russian)

Russian Journal of Parasitology, 2017, V.41, Iss.3

Received: 22.12.2016

Accepted: 15.10.2017

SUBCHRONIC TOXICITY OF THE SUPRAMOLECULAR COMPLEX OF TRICLABENDAZOLE

Milenina M. V., Musaev M. B., Belova E. E., Novik T. S., Abramov V. E.

All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin, 117218 Russia, 28 B. Cheremushkinskaya St., e-mail: sekretar@vniigis.ru

Abstract

Objective of research: Preclinical assessment of subchronic toxicity of the supramolecular complex of Triclabendazole applied on laboratory animals.

Materials and methods: Investigations were conducted on 40 male rats with the body mass of 200–220 g. Animals were divided into 4 equal groups. The drug was given to rats of 1, 2 and 3 groups at the doses of 1/5 (2600 mg/kg), 1/10 (1300 mg/kg) and 1/20 (650 mg/kg) of LD50 (13000 mg/kg), respectively, during 7 days daily orally into the stomach using the gastric tube. Animals from the 4th group received starch paste 1% and served as controls. During the experiment, we observed the general condition of animals, visible physiological functions (food and water intake, etc.), possible signs of intoxication; animals were weighted on the 1st, 3rd, 5th and 7th day of the experiment.

On the 8th day of the experiment, animals were killed by decapitation. After killing rats and blood taking, laparotomy was conducted, mass of the main organs (heart, lungs, liver, spleen, brain, seminal glands, thymus, pancreas, and adrenal glands) was determined, their mass coefficients calculated, visible changes detected. Hematological and biochemical indices of rats from experimental and control groups were investigated using the automatic analyzer.

Results and discussion: When using the drug in three test doses, general condition and behavior of animals were normal; no signs of intoxication were detected.

Triclafascid did not induce an increase in body mass. The investigation of internal organs of experimental animals did not reveal abnormalities. Mass coefficients of internal organs of rats from experimental and control groups did not significantly differ from each other. The application of the drug at the doses of 1/5 and 1/10 of LD50 caused minor decrease in the hemoglobin level related to the controls.

The number of erythrocytes, thrombocytes, leucocytes, erythrocyte sedimentation rate (ESR) showed no significant changes. In tested doses, Triclafascid had no significant effect on concentrations of total protein and glucose. Kidney function was estimated by urea and creatinine levels. Both values were equal to the controls. Activities of aspartate and alanine aminotransferase did not show any significant changes after application of the drug in the tested doses, which indicated the normal liver function.

Keywords: supramolecular complex, Triclabendazole, Arabinogalactan, Triclafascid, rats, hematological and biochemical indices, subchronic toxicity.

© 2017 The Authors. Published by All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin. This is an open access article under the Agreement of 02.07.2014 (Russian Science Citation Index (RSCI)http://elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp) and the Agreement of 12.06.2014 (CABI.org / Human Sciences section: <http://www.cabi.org/Uploads/CABI/publishing/fulltext-products/cabi-fulltext-material-from-journals-by-subject-area.pdf>)