

УДК 619:615.015.4

DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-3-67-75

Сроки выведения остаточных количеств триклабендазола и его метаболитов в результате применения триклафасцида на овцах

Маулди Баудинович Мусаев¹, Ирина Евгеньевна Шумакович¹,
Марат Салаватович Халиков¹, Надежда Борисовна Емельянова¹,
Павел Павлович Кочетков^{1,2,3}, Николай Евгеньевич Патюков³,
Владислав Евгеньевич Абрамов^{1,3}

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: vigis-patent@yandex.ru

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119992, Москва, Россия

³ Международный научно-исследовательский центр охраны здоровья человека, животных и окружающей среды (ООО МНИЦ «ОЗОС»), 117218, Москва, Б. Черемушкинская, д. 28, стр.11а

Поступила в редакцию: 19.06.2018; принята в печать: 18.09.2018

Аннотация

Цель исследований: изучение периода выведения остаточных количеств триклабендазола и его метаболитов после применения триклафасцида на продуктивных животных.

Материалы и методы. Исследования проводили на 12 овцах романовской породы в возрасте 1 года. Отобранные в опыт животные были распределены по принципу аналогов на 4 группы (контрольная и 3 подопытные) по 3 животных в каждый срок убоя. Овцам трех подопытных групп триклафасцид назначали однократно в терапевтической дозе 2,0 мг/кг по ДВ (по препарату 20 мг/кг) перорально индивидуально в форме водного раствора с помощью резиновой бутылки; контрольные животные препарат не получали. Вначале проводили убой овец контрольной группы, а затем подопытных овец после применения триклафасцида через 7, 14 и 21 суток. Для исследования отбирали печень, почки, мышечную ткань, сердце, легкие и кожу с подкожной жировой клетчаткой. Содержание триклабендазола и его метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрическим детектированием. Определение аналитов выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1260 (США) с колонкой для обращенно-фазовой ВЭЖХ Kromasil-100-3.5-C18 и предколонкой Phenomenex C18.

Результаты и обсуждение. После дегельминтизации животных триклафасцидом в терапевтической дозе 2,0 мг/кг в мышцах, жире, легких, селезенке, почках уже на 7-е сутки остаточные количества препарата и его метаболитов не были обнаружены. Через 14 суток остаются следовые количества у всех животных в печени. Остаточные количества триклабендазола – сульфоксида и сульфона на 21-е сутки эксперимента в тканях найдены не были. Убой животных для хозяйственных нужд и использование мяса вынужденно убитых животных для питания можно разрешить через 15 суток после дегельминтизации.

Ключевые слова: триклабендазол, метаболиты, сульфоксид, сульфон, остаточные количества, жидкостной хроматограф, анализы, внутренние органы, овцы.

Для цитирования: Мусаев М. Б., Шумакович И. Е., Халиков М. С., Емельянова Н. Б., Кочетков П. П., Патюков Н. Е., Абрамов В. Е. Сроки выведения остаточных количеств триклабендазола и его метаболитов в результате применения триклафасцида на овцах // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 3. С. 67–75. DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-3-67-75

© Мусаев М. Б., Шумакович И. Е., Халиков М. С., Емельянова Н. Б., Кочетков П. П., Патюков Н. Е., Абрамов В. Е.

The Excretion Period of Triclabendazole Residual and its Metabolites After Triclafascid Application on Sheep

Mauldi B. Musaev¹, Irina E. Shumakovich¹, Marat S. Khalikov¹, Nadezhda B. Emelyanova¹, Pavel P. Kochetkov^{1,2,3}, Nikolay E. Patyukov³, Vladislav E. Abramov^{1,3}

¹All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants - Branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary named after K. I. Skryabin and Y. R. Kovalenko the Russian Academy of Sciences», 117218, Moscow, B. Cheremushkinskaya str., 28, e-mail: vigis-patent@yandex.ru

²Federal State Budgetary Institution "Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 119992, Moscow, Russia

³International Scientific Research Center for the Human Health, Animal and the Environment Protection (OOO MNIC "OZOS"), 117218, Moscow, B. Cheremushkinskaya str., 28, building 11a

Received on: 19.06.2018; accepted for publication: 18.09.2018

Abstract

The purpose of the research: *studying the excretion period of triclabendazole residual and its metabolites after triclafascid application on productive animals.*

Materials and methods. *Researches were carried out on 12 sheep of Romanov breed at the age of 1 year. The animals selected in the experiment were divided according to the principle of analogues into 4 groups (control and 3 experimental) for 3 animals in every slaughter period. Triclafascid was administered to the sheep of the three experimental groups on a single occasion at a therapeutic dose of 2.0 mg/kg under active ingredient (20 mg/kg of preparation) orally individually in the form of an aqueous solution by means of rubber bottle; control animals did not take a preparation. Initially, the sheep of the control group were slaughtered, and then experimental sheep were slaughtered after the application of triclafascid at 7, 14 and 21 days. Liver, kidneys, muscle tissue, heart, lungs and skin with subcutaneous fat were collected for the research. Triclabendazole content and its metabolites was determined by high performance liquid chromatography method (HPLC) with fluorometric detection. Analytes determination was performed on Agilent 1260 liquid chromatograph (USA) with a column for reverse phase HPLC Kromasil-100-3.5-C18 and a pre-column Phenomenex C18.*

Results and discussion. *After animals dehelminthization with triclafascid at a therapeutic dose of 2.0 mg/kg, no drug residual and its metabolites were detected in muscles, fat, lungs, spleen, kidneys on the 7th day. Traces remain in all animals in the liver after 14 days. Residual amounts of triclabendazole-sulfoxide and sulfone were not found in the tissues on the 21st day of the experiment. Animals slaughtering for household needs and using of forcibly killed animals' meat for food can be allowed after 15 days after dehelminthization.*

Keywords: *triclabendazole, metabolites, sulfoxide, sulfone, residual, liquid chromatograph, analytes, internal organs, sheep.*

For citation: *Musaev M. B., Shumakovich I. E., Khalikov M. S., Emelyanova N. B., Kochetkov P. P., Patyukov N. E., Abramov V. E. The Excretion Period of Triclabendazole Residual and its Metabolites after Triclafascid Application on Sheep. Rosiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology. 2018; 12(3):67–75. DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-3-67-75*

Введение

Одной из опасных паразитарных болезней жвачных животных является фасциолез, который широко распространен по всему миру. Инвазированность овец и крупного рогатого скота фасциолами в отдельных регионах достигает 50-90% [1, 2, 7, 8]. Особенно широко распространен фасциолез на Северном Кавказе [3, 4, 15].

Фасциолы, паразитируя в печени, вызывают тяжелые патологические изменения, а при остром течении болезни отмечают падёж молодняка.

Для дегельминтизации животных при фасциолезе предложено большое число антигельминтиков [2, 5, 6]. Ранее разработанный препарат ацемидофен против острого фасциолеза в настоящее время не производится, а импортный фасциолюцид триклабендазол из-за высокой стоимости почти не применяется в России. В связи с этим отечественная ветеринарная практика испытывает дефицит препаратов против острого фасциолеза животных.

В последние годы российскими учёными разрабатываются безотходные твёрдофазные

механохимические технологии получения материалов широкого назначения. В результате проведения совместных работ сотрудников Института химии твёрдого тела и механохимии (ИХТТМ СО РАН, г. Новосибирск), Института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г. Москва) и других институтов РАН (в т.ч. ВНИИП им. К. И. Скрябина) с применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-стирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью с целью повышения антигельминтной и экономической эффективности разработан инновационный препарат в виде супрамолекулярного комплекса на основе субстанции триклабендазола и водорастворимого полисахарида арабиногалактана технического, выделяемого из лиственницы сибирской, и представляющего собой тонкодисперсный легко сыпучий растворимый в воде порошок с размером частиц до 1–10 микрон.

При испытании триклафасцида при фасциолёзе овец и крупного рогатого скота была установлена терапевтическая доза соответственно 2,0 и 2,5 мг/кг по ДВ (по препарату 20 и 25 мг/кг) при индивидуальном пероральном применении, а в смеси с комбикормом индивидуально или групповым методом 3,0 мг/кг (по препарату 30 мг/кг) [12].

По данным доклинической оценки параметров острой и острой накожной токсичности установлено, что триклафасцид при энтеральном пути введения белым мышам и по результатам оценки острой накожной токсичности согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к IV классу малотоксичных веществ и не оказывает отрицательного раздражающего действия на неповрежденную кожу [10].

Триклафасцид относится к группе веществ, обладающих слабо выраженными кумулятивными свойствами ($K_{кум} = 8,2$).

Триклафасцид в дозах 1/5 (2600), 1/10 (1300) 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 [9].

Триклафасцид при однократном введении в терапевтической и десятикратно увеличен-

ной дозе не оказывает угнетающего влияния на антителогенез, нет отрицательного влияния на гуморальный иммунный ответ, в результате проведенных исследований можно сказать об отсутствии у препарата иммунотоксичности. При изучении триклафасцида в терапевтической и трехкратно увеличенной дозе в различные периоды эмбриогенеза эмбриотоксических и тератогенных свойств не выявлено [11].

Проведены комиссионное и производственное испытания триклафасцида при фасциолёзе овец и крупного рогатого скота [13], разработаны проекты технических условий и опытно промышленного регламента на производство триклафасцида с описанием технических требований, требований безопасности, правила приёмки и методов контроля, а также разработана методика определения триклабендазола в препарате для контроля качества готового продукта триклафасцид и проект инструкции по его применению.

Таким образом, супрамолекулярный комплекс триклабендазола с полимерным наполнителем арабиногалактаном техническим под названием «триклафасцид» обладает хорошей растворимостью, что способствует повышению его биологической доступности к фасциолам и снижению в 5 раз терапевтической дозы, чем субстанция триклабендазола.

Перечисленные положительные качества триклафасцида по сравнению с субстанцией триклабендазола обеспечивают высокую фасциолоцидную и экономическую эффективность и безопасность применения.

Целью работы было изучение периода выведения остаточных количеств триклабендазола и его метаболитов после применения триклафасцида на продуктивных животных для выявления сроков убоя на мясо согласно требованиям, предъявляемым к новым препаратам и использования данных в нормативных документах при внедрении его в ветеринарную практику.

Материалы и методы

Исследования проводили на 12 овцах романовской породы в возрасте 1 года живой массой 23–25 кг. Отобранные в опыт животные были распределены на 4 группы (контрольная и 3 подопытные) по принципу аналогов по 3 животных в каждый срок убоя, а также

3 животных, которым препарат не задавали (контрольная группа). Всех овец, участвующих в эксперименте, содержали и кормили в стандартных условиях подсобного хозяйства ВНИИП им. К. И. Скрябина. Опытные животные не получали ранее каких-либо химиотерапевтических препаратов и были клинически здоровы. Для точного дозирования препарата всех животных взвешивали. Овцам трех подопытных групп триклафасцид назначали однократно, в терапевтической дозе 2,0 мг/кг по ДВ (по препарату 20 мг/кг) перорально индивидуально в форме водного раствора с помощью резиновой бутылки.

Для изучения периода выведения остаточных количеств триклабендазола и его метаболитов вначале проводили убой овец контрольной группы, а затем подопытных после применения препарата триклафасцид, через 7, 14 и 21 сут. Для исследования отбирали печень, почки, мышечную ткань, сердце, легкие и кожу с подкожной жировой клетчаткой, которые доставляли в лабораторию ООО МНИЦ «ОЗОС». Полученные пробы до начала анализа хранили замороженными при температуре – 25°C.

Содержание триклабендазола и его метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрическим детектированием. Определение аналитов выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1260 (США) с колонкой для обращенно-фазовой ВЭЖХ Kromasil-100-3.5-C18 (размер частиц сорбента – 3,5 мкм) 100 × 3,0 мм и предколонкой Phenomenex C18 4 × 2,0 мм.

В работе использовали следующие реагенты: ацетонитрил для ВЭЖХ, сорт 1 («Криохром»); деионизированная вода, полученная с помощью системы очистки воды Milli-Q (Франция); азот марки осч, первый сорт (ГОСТ 9293-74); натрия гидроксид, х.ч. (ГОСТ 4328-77 изм. 1,2, «Химмед»); гексан, осч («Криохром»); натрий гидрофосфат 99% («Acros Organic»). В качестве стандартных образцов использовали эталонные образцы триклабендазола, триклабендазол сульфоксида и триклабендазол сульфона производства «Sigma-Aldrich» и («EDQM») с массовой долей основного вещества > 99%.

Для пробоподготовки и приготовления растворов использовали: весы лаборатор-

ные Shimadzu AUW220D (класс точности специальный (I), предел взвешивания – 220 г, точность 0,00001 г); шейкер-перемешиватель Eppendorf Thermomixer compact AG 22331; шейкер-перемешиватель IKA KS 130 basic; центрифуга Eppendorf 5418; центрифуга Eppendorf 5810R с ротором F-34-6-38; вортекс Микроспин FV-2400 («BioSan»); полипропиленовые пробирки с крышками объемом 1,5; 15 и 50 мл; посуда мерная, лабораторная стеклянная (ГОСТ 1770).

Для построения калибровочных зависимостей использовали матричные стандартные образцы, которые готовили добавкой в чистые матрицы (мышцы, печень, почки, кожу с подкожной жировой клетчаткой) растворов триклабендазола и его метаболитов до достижения концентраций 50, 100, 250, 1000 и 5000 нг/г.

Подготовка проб тканей овец к анализу. К 1,0 г образцов предварительно гомогенизированных тканей приливали 3 мл гексана, вортексировали 30 с и перемешивали на шейкере в течение 5 мин. на максимальной частоте. Далее образцы центрифугировали 10 мин. со скоростью 12000 об./мин. и верхний гексановый слой отбрасывали. Затем добавляли 7 мл ацетонитрила, перемешивали на вортексе в течение 30 с, перемешивали на шейкере 10 мин. на максимальной частоте. Далее образцы центрифугировали 10 мин. со скоростью 12 000 об./мин., отбирали верхний слой и упаривали в токе азота при 45°C. Затем к сухому остатку добавляли 1 мл ацетонитрила, смесь вортексировали и обрабатывали на УЗ-ванне в течение 10 мин., после чего переносили в хроматографические вials и анализировали методом ВЭЖХ.

В хроматографическую систему вводили 5 мкл пробы и проводили разделение компонентов экстракта в градиентном режиме подачи элюента. Подвижная фаза состояла из двух компонентов: компонент А – 0,02М фосфатный буфер, pH = 6,0; компонент В – ацетонитрил; начальное соотношение компонентов А : В = 80 : 20.

Время, мин.	Содержание компонента А, %	Содержание компонента В, %
0,00	80	20
4,00	40	60
8,00	40	60
9,00	80	20

Режим работы флуориметрического детектора: 310 нм – длина волны возбуждения, 360 нм – длина волны испускания.

Подготовка хроматографа к анализу. Включение и настройку хроматографа проводили согласно прилагаемым инструкциям. Хроматографическую колонку Kromasil-100-3.5-C18 предварительно промывали элюентом в течение 40 мин. подачей элюента со скоростью 700 мкл/мин.

Для построения калибровочных графиков для триклабендазола, триклабендазол сульфоксида и триклабендазол сульфона использовали линейную интерполяцию со свободным коэффициентом ($y = kx + b$) зависимости $S_{\text{пика}}$ от $C_{\text{в-ва}}$. Процедуру калибровки триклабендазола, триклабендазол сульфоксида, триклабендазол сульфона в тканях овец проводили в диапазоне 50–5000 нг/г. Полученные результаты калибровки приведены в табл. 1.

Таблица 1

Калибровочные параметры

Показатель	Аналит		
	триклабендазол	триклабендазол сульфоксид	триклабендазол сульфон
k_{muscle}	0,0077	0,0033	0,1422
b_{muscle}	2,998	22,345	14,866
R^2_{muscle}	0,9994	0,9999	0,9993
k_{kidneys}	0,0093	0,0021	0,1277
b_{kidneys}	2,269	16,913	3,4677
R^2_{kidneys}	0,9998	0,9976	1,0000
k_{liver}	0,0113	0,002	0,1399
b_{liver}	2,5423	19,915	21,490
R^2_{liver}	0,9973	0,9997	0,9971
$k_{\text{skin+fat}}$	0,0073	0,0034	0,141
$b_{\text{skin+fat}}$	3,2033	18,486	17,068
$R^2_{\text{skin+fat}}$	0,9939	0,9998	0,9985

Примечание. k – угловой коэффициент; b – свободный коэффициент; R^2 – коэффициент корреляции.

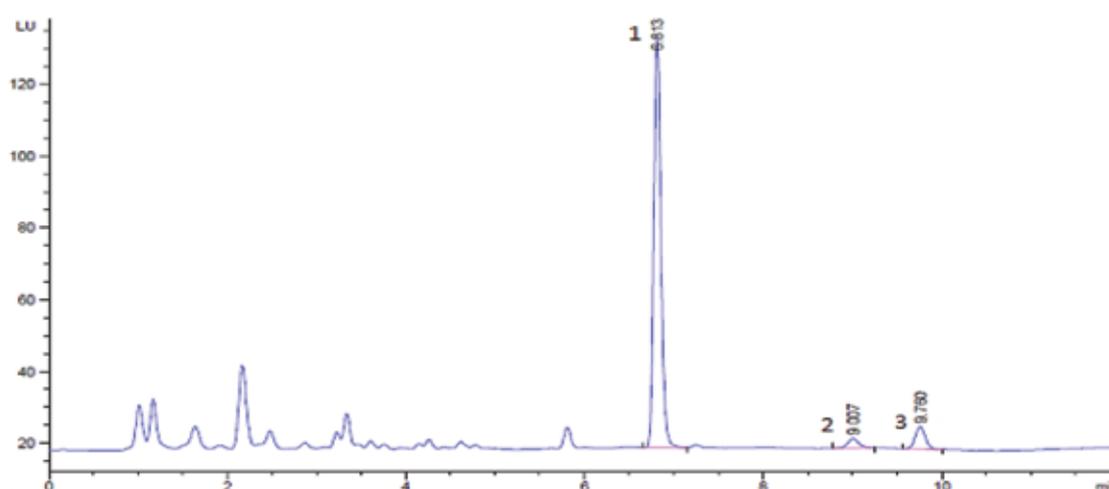


Рис. 1. Хроматограмма стандартных образцов триклабендазола (3), триклабендазол сульфоксида (2) и триклабендазол сульфона (1) в почках

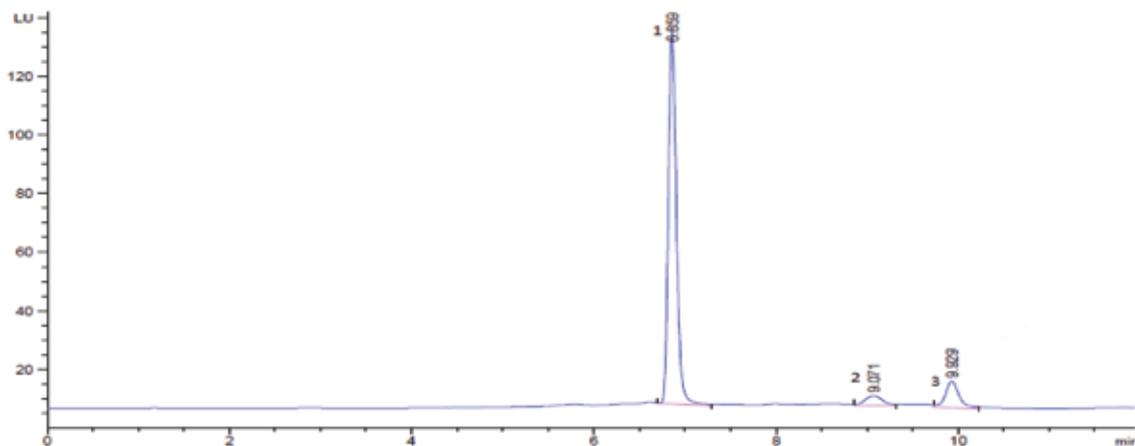


Рис. 2. Хроматограмма стандартных образцов триклабендазола (3), триклабендазол сульфоксида (2) и триклабендазол сульфона (1) в ацетонитриле

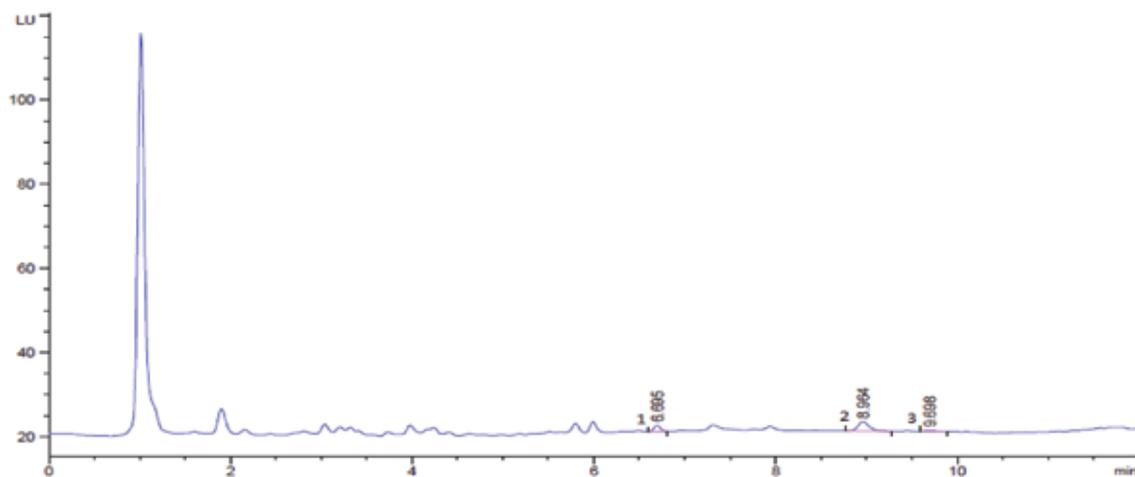


Рис. 3. Хроматограмма холостого экстракта из почек; отмечены следующие пики: триклабендазол (3), триклабендазол сульфоксид (2) и триклабендазол сульфен (1)

Результаты и обсуждение

На основе анализа хроматограмм экстрактов холостых проб органов и тканей овец были определены пределы детектирования (LOD) и пределы количественного определения (LOQ) методики. Экспериментально было найдено, что LODTBD = 33,7 нг/г, LODTBD-SO = 25,3 нг/г, LODTBD-SO₂ = 15,2 нг/г.

Результаты исследования остаточных количеств триклабендазола, триклабендазол сульфоксида и триклабендазол сульфона в органах и тканях овец приведены в табл. 2–4.

Остаточные количества триклабендазола в органах и тканях овец были обнаружены на 7 и 14-е сутки после применения препарата.

Через 7 сут после введения препарата триклабендазол находили лишь в одном образце печени овцы; во всех остальных образцах тканей и органов овец содержание триклабендазола не превышало предела детектирования.

Триклабендазол был обнаружен в печени овец через 14 сут на уровне 58–93 нг/г. Остаточные количества триклабендазол сульфоксида были обнаружены на 14-е сутки только в одном образце почек овцы. Триклабендазол сульфен также был обнаружен на 14-е сутки, но уже в двух образцах печени.

Таким образом, спустя 21 сут после введения препарата мышцы, печень, почки, жир и кожа овец не содержали триклабендазол и его метаболитов.

Таблица 2

Содержание триклабендазола в тканях и органах овец

Орган, ткань	№ животного	Содержание триклабендазола (нг/г), сутки		
		7	14	21
Почки	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD
Жир-кожа	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD
Печень	1	132	93	< LOD
	2	< LOD	73	< LOD
	3	< LOD	58	< LOD
Мышцы	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD

Таблица 3

Содержание триклабендазол сульфоксида в тканях и органах овец

Орган, ткань	№ животного	Содержание триклабендазола (нг/г), сутки		
		7	14	21
Почки	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	77	< LOD
Жир-кожа	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD
Печень	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD
Мышцы	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD

Таблица 4

Содержание триклабендазол сульфона в тканях и органах овец

Орган, ткань	№ животного	Содержание триклабендазола (нг/г), сутки		
		7	14	21
Почки	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD
Жир-кожа	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD
Печень	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	74	< LOD
	3	< LOD	82	< LOD
Мышцы	1	< LOD	< LOD	< LOD
	2	< LOD	< LOD	< LOD
	3	< LOD	< LOD	< LOD

Заключение

Изучены остаточные количества триклабендазола и его метаболитов в тканях и органах овец после дачи триклафасцида в терапевтической дозе 2,0 мг/кг после убоя животных на 7, 14 и 21-е сутки. После дегельминтизации животных триклафасцидом в терапевтической дозе в мышцах, жире, легких, селезенке, почках уже на 7-е сутки остаточные количества препарата и его метаболитов не были обнаружены; через 14 сут оставались следовые количества у всех животных в печени. Остаточные количества триклабендазола – сульфоксида и сульфона на 21 сутки эксперимента анализы в тканях найдены не были.

По данным проведенных исследований, убой животных для хозяйственных нужд и использование мяса для питания вынужденно убитых животных можно разрешить через 15 сут после дегельминтизации.

Литература

- Архипов И. А. Побочные действия антгельминтиков и эндэктоцидов и пути их предотвращения // Ветеринария. 1999. № 12. С. 24–25.
- Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. Монография. М.: Россельхозакадемия, 2009. 405 с.
- Атаев А. М. Эколого-эпизоотологический анализ фасциолеза животных и совершенствование мер борьбы с ним в юго-восточном регионе Северного Кавказа: автореф. дис. ... д-ра вет. наук. 1990. 40 с.
- Боcharова М. М. Эколого-популяционный анализ трематод *Dicrocoelium lanceatum* Stiles et Hassal, 1896, *Fasciola hepatica* L., 1758 и их хозяев в условиях северных склонов Центрального Кавказа и Восточного Предкавказья: дис. ... д-ра биол. наук. 1996. 546 с.
- Демидов Н. В. Фасциолезы сельскохозяйственных животных: дис. ... д-ра вет. наук. 1963.
- Демидов Н. В. Антигельминтики в ветеринарии. М.: Колос, 1982. 367 с.
- Коляда Е. Е. Эпизоотология и терапия фасциолеза и дикроцелиоза крупного рогатого скота в Среднем Поволжье: автореф. дис. ... канд. вет. наук. М., 2004. 25 с.
- Лошкарёва В. В. Маритогония трематод у крупного рогатого скота и оптимизация сроков применения антигельминтиков в условиях Среднего Предуралья: автореф. дис. ... канд. вет. наук. М., 2005. 25 с.
- Миленина М. В., Мусаев М. Б., Белова Е. Е., Новик Т. С., Абрамов В. Е. Субхроническая токсичность супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Российский паразитологический журнал. 2017. Т. 42. Вып. 4. С. 387–391.
- Миленина М. В., Мусаев М. Б. Доклиническое тестирование нового отечественного супрамолекулярного комплекса триклабендазола «триклафасцид» на эмбриотропную активность // Российский паразитологический журнал. 2017. Т. 41. Вып. 3. С. 266–267.
- Миленина М. В., Курочкина К. Г., Мусаев М. Б. Изучение иммуотропной активности супрамолекулярного комплекса триклабендазола // Российский паразитологический журнал. 2017. Т. 41. Вып. 1. С. 82–89.
- Мусаев М. Б., Миленина М. В., Архипов И. А., Халиков С. С. и др. Эффективность супрамолекулярного комплекса триклабендазола с полимерными наполнителями при фасциолезе // Российский паразитологический журнал. 2017. Т. 41. Вып. 3. С. 271–277.
- Мусаев М. Б., Миленина М. В., Джамалова А. З., Берсанова Х. И. и др. Комиссионное испытание супрамолекулярного комплекса триклабендазола при фасциолезе // Матер. докл. междунар. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2017. Вып. 18. С. 293–297.
- Сафиуллин Р. Т. Экономическое обоснование паразитарных болезней крупного рогатого скота // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2002. Вып. 3. С. 297–300.
- Шипшев Б. М. Эпизоотология фасциолеза жвачных животных в Кабардино-Балкарской Республике и совершенствование мер борьбы с ним: дис. ... канд. вет. наук. 1998. 198 с.

References

- Arkhipov I. A. Side effects of anthelmintics and endoectocides and ways to prevent it. *Veterinariya = Veterinary Medicine*. 1999; (12):24–25. (In Russ.)
- Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and application. Monograph. Moscow: Rosselkhozakademiya, 2009; 405 p. (In Russ.)
- Ataev A. M. Ecological-epizootic analysis of animals' fascioliasis and measures of its control improvement in the southeast region of the North Caucasus: Avtoref. dis. doctor vet. sci. 1990; 40 p. (In Russ.)
- Bocharova M. M. Ecological-population analysis of trematodes *Dicrocoelium lanceatum* Stiles et

- Hassal, 1896, *Fasciola hepatica* L., 1758 and their hosts under the conditions of the northern slopes of the Central Caucasus and Eastern Ciscaucasia: Dis. dr. biol. sci. 1996; 546 p. (In Russ.)
- Demidov N. V. Fascioliasis of farm animals: dis. dr. vet. sci. 1963. (In Russ.)
 - Demidov N. V. Anthelmintics in veterinary medicine. Moscow: Kolos, 1982; 367 p. (In Russ.)
 - Kolyada E. E. Epizootology and therapy of cattle fascioliasis and dicrocoeliosis in the Middle Volga region: Avtoref. dis. cand. vet. sci. Moscow, 2004; 25 p. (In Russ.)
 - Loshkariova V. V. Trematodes maritogony in cattle and optimization of anthelmintics application timing under the conditions of the Cis-Ural region: Avtoref. dis. cand. vet. sci. Moscow, 2005; 25 p. (In Russ.)
 - Milenina M. V., Musaev M. B., Belova E. E., Novik T. S., Abramov V. E. Subchronic toxicity of the supramolecular complex of triclabendazole. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2017; 42(4):387–391. (In Russ.)
 - Milenina M. V., Musaev M. B. Pre-clinical testing of new domestic supramolecular triclabendazole complex “triclafascid” for embryotropic activity. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2017; 41(3):266–267. (In Russ.)
 - Milenina M. V., Kurochkina K.G., Musaev M.B. Studies on immunotropic activity of the supramolecular complex of triclabendazole. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2017; 41(1):82–89. (In Russ.)
 - Musaev M. B., Milenina M. V., Arkhipov I. A., Khalikov S. S. et al. Efficiency of the supramolecular complex of triclabendazole with polymeric fillers under fascioliasis. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2017; 41(3):271–277. (In Russ.)
 - Musaev M. B., Milenina M. V., Dzhamalova A. Z., Bersanova Kh. I. et al. Commission testing of the supramolecular complex of triclabendazole under fascioliasis. *Mater. dokl. mezhdunar. konf. Vseros. o-va gel'mintol. RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of report on scientific conference of All-Russian Helminthology Association of RAS “Theory and practice of parasitic diseases control”*. 2017; 18: 293–297. (In Russ.)
 - Safiullin R. T. Economic substantiation of cattle parasitic diseases. *Mater. dokl. mezhdunar. konf. Vseros. o-va gel'mintol. RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami» = Materials of report on scientific conference of All-Russian Helminthology Association of RAS “Theory and practice of parasitic diseases control”*. 2002; 3: 297–300. (In Russ.)
 - Shipshev B. M. Fascioliasis epizootology of ruminants in the Kabardino-Balkaria Republic and improvement of measures to control it: Dis. cand. vet. sci. 1998; 198 p. (In Russ.)