

УДК 619.615.033

DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-2-53-61

Фармакокинетика ивермектина в организме лошадей после применения противопаразитарной пасты Эквиверм

Маулди Баудинович Мусаев¹, Людмила Алексеевна Бундина²,
Надежда Борисовна Емельянова³, Владислав Евгеньевич Абрамов⁴,
Андрей Владимирович Балышев⁵, Сергей Владиславович Абрамов⁶,
Павел Павлович Кочетков⁷, Елена Владиславовна Абрамова⁸

¹⁻⁸Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрябина, Москва, 117218, Б. Черёмушкинская ул., д. 28;
e-mail: secretar@vniigis.ru

Поступила в редакцию: 28.02.2018; принята в печать: 14.03.2018

Аннотация

Цель исследований: изучение фармакокинетики ивермектина в организме лошадей после применения противопаразитарной пасты Эквиверм.

Материалы и методы. Для изучения фармакокинетики Эквиверма в плазме крови пяти лошадям помесной породы в возрасте 6–7 лет, массой 400–450 кг перорально из шприца-дозатора вводили противопаразитарную пасту из расчёта 0,2 мг/кг массы животного и далее проводили отбор крови из яремной вены через 1, 2, 3, 5, 7, 9, 24, 48, 96, 144, 288, 456, 624, 720 ч для последующего определения концентрации ивермектина в плазме крови лошадей методом жидкостной хроматографии высокого давления с ультрафиолетовым детектированием, используя методику Р. К. Sanyal (1994). Разработан валидированный метод определения ивермектина в сыворотке крови лошадей, позволяющий выявить данный анализ в очень низких концентрациях (значение LOD – 0,03 нг/мл, LOQ – 0,09 нг/мл).

Результаты и обсуждение. Ивермектин всасывается в пищеварительном тракте лошадей после перорального введения и достигает определяемых концентраций в сыворотке крови уже через 1–2 ч после перорального введения противопаразитарной пасты – 0,2 нг/мл. Максимальную концентрацию – 0,84 нг/мл регистрировали через 7 ч, а к четвертым суткам уровень ивермектина постепенно снижался до 0,2 нг/мл. Таким образом, после перорального введения противопаразитарной пасты эквиверм ивермектин достаточно хорошо всасывается и поступает в системный кровоток, где циркулирует на протяжении 4 сут. Спустя две недели после применения препарата определяются лишь следовые количества ивермектина.

Ключевые слова: противопаразитарная паста, Эквиверм, ивермектин, кровь, сыворотка, лошади, ВЭЖХ, фармакокинетика, калибровка, метрологические характеристики.

Для цитирования: Мусаев М. Б., Бундина Л. А., Емельянова Н. Б., Абрамов В. Е., Балышев А. В., Абрамов С. В., Кочетков П. П., Абрамова Е. В. Фармакокинетика ивермектина в организме лошадей после применения противопаразитарной пасты эквиверм // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 2. С. 53–61. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-53-61>

© Мусаев М. Б., Бундина Л. А., Емельянова Н. Б., Абрамов В. Е., Балышев А. В., Абрамов С. В., Кочетков П. П., Абрамова Е. В.

Ivermectin Pharmacokinetics in Horses Organism after the Application of Equiverm Antiparasitic Paste

Mauldi B. Musaev¹, Liudmila A. Bundina², Nadezhda B. Yemelyanova³, Vladislav Y. Abramov⁴,
Andrei V. Balyshv⁵, Sergei V. Abramov⁶, Pavel P. Kochetkov⁷, Yelena V. Abramova⁸

¹⁻⁸All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin, 28, B. Cheremushkinskaya Street, Moscow, 117218;
e-mail: secretar@vniigis.ru

Received on: 28.02.2018; accepted for printing on: 14.03.2018

Abstract

The purpose of the research: study of Ivermectin pharmacokinetics in horses organism after the application of Equiverm antiparasitic paste.

Materials and methods. For studying of pharmacokinetics of Equiverm in blood plasma of five manorial breed horses at the age of 6-7 years, with the weight about 400-450 kg antiparasitic paste was injected orally by syringe dispenser in an amount of 0.2 mg/kg body weight, and then blood sampling from jugular vein was performed in 1, 2, 3, 5, 7, 9, 24, 48, 96, 144, 288, 456, 624, 720 hours for the following determination of the concentration of Ivermectin in blood plasma of horses by high pressure liquid chromatography with ultra-violet detection using P.K. Sanyal method (1994). Validated method of determination Ivermectin in blood serum of was developed. It allows determining this analyte in extremely low concentrations (LOD value is 0.03 ng/mL, LOQ value is 0.09 ng/mL).

Results and discussion. Ivermectin is absorbed in horses digestive tract after oral administration and it reaches defined blood serum concentrations in 1-2 hours after oral administration of antiparasitic paste - 0.2 ng/mL. Maximum concentration of 0.84 ng/mL was registered in 7 hours, and Ivermectin level decreased gradually to 0.2 ng/mL by the fourth day. Therefore, upon oral administration of Equiverm antiparasitic paste ivermectin was absorbed well enough and it enters the systemic circulation where it circulates during 4 days. Only trace amounts of Ivermectin are determined two weeks after drug administration.

Keywords: antiparasitic paste, Equiverm, Ivermectin, blood, serum, horses, HPLC, pharmacokinetics, calibration, metrological characteristics.

For citation: Musaev M. B., Bundina L. A., Yemelyanova N. B., Abramov V. E., Balyshev A. V., Abramov S. V., Kochetkov P. P., Abramova E. V. Ivermectin pharmacokinetics in horses organism after the application of Equiverm antiparasitic paste. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12(2):53–61. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-53-61>

Введение

Для борьбы с паразитарными болезнями животных имеется большое количество препаратов из группы макроциклических лактонов, к которым относятся ивомек, ивертин, баймек, аверсект и др. Благодаря широкому спектру действия, ивермектин является одним из основных противопаразитарных средств против эндо- и эктопаразитов домашних животных [1–3, 7].

По своей структуре ивермектин состоит из двух компонентов, отличающихся только одной метильной группой. Ивермектин содержит не менее 80,0% 22,23 дигидроавермектина B_{1a} и не менее 20,0% дигидроавермектина B_{1b} . Препараты на основе ивермектина выпускаются как зарубежными, так и отечественными фирмами в разных лекарственных формах: ивомек для инъекций, ивомек-пурон для наружного применения, ивомек премикс, ивомек в форме болюсов и др.

Разработанная нами во ВНИИП им. К.И. Скрябина противопаразитарная паста на основе субстанции ивермектина под названием Эквиверм для лечения однокопытных животных (лошади, ослы, мулы) при паразитозах пищеварительного тракта представляет собой густую липкую пасту светло-коричневого цвета с содержанием 2,0% ивермектина и 98,0% формирующих компонентов. В отличие от других аналогов, ивермектин в пасте

образует растворимый межмолекулярный комплекс, что способствует биологической доступности его к паразитам. Препарат имеет стойкую консистенцию, при пероральном введении паста прилипает и растекается по ротовой полости и животное вынужденно его съесть; имеет хвойный запах, сладкий вкус, хорошую сохранность; субстанция ивермектина не выпадает в осадок и не расслаивается при хранении. В 1 г пасты содержится 20 мг ивермектина (ДВ), что соответствует 1 мл объема шприца. Для удобства применения паста упаковывается в одноразовые шприц-дозаторы вместимостью 10–20 мл.

Терапевтическая доза Эквиверма против стронгилят пищеварительного тракта составляет 0,1 мг/кг, а при одновременном инвазировании животных стронгилиями, параскаридами, трихоцефалами и личинками оводов – 0,2 мг/кг.

Доклинические испытания показали, что препарат относится к 4 классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76; не проявляет раздражающего действия на не поврежденную кожу крыс, не обладает видовой и половой чувствительностью и эмбриотропной активностью [4–6].

Целью наших исследований было изучение фармакокинетики ивермектина в организме лошадей после применения противопарази-

тарной пасты Эквиверм согласно требованиям, предъявляемым к новым препаратам при регистрации и внедрении в ветеринарную практику.

Материалы и методы

В Московской области были отобраны 5 лошадей помесной породы в возрасте 6–7 лет, массой 400–450 кг для изучения фармакокинетики противопаразитарной пасты Эквиверм в плазме крови, которым перорально из шприца-дозатора через беззубый край вводили пасту из расчёта 0,2 мг/кг массы животного и далее проводили отбор крови из яремной вены через 1, 2, 3, 5, 7, 9, 24, 48, 96, 144, 288, 456, 624, 720 ч для последующего определения концентрации ивермектина в плазме крови лошадей методом жидкостной хроматографии высокого давления с ультрафиолетовым детектированием, используя методику Р. К. Sanyal (1994).

Кровь отбирали в полиэтиленовые пробирки без антикоагулянта, отделяли сыворотку и замораживали до момента исследования при температуре – 25°C.

Все животные, участвующие в эксперименте, содержались в стандартных условиях хозяйства, не получали ранее каких-либо химиотерапевтических препаратов и были клинически здоровы.

Изучение фармакокинетики препарата проводили на базе аккредитованной испытательной лаборатории ООО МНИЦ «ОЗОС». Для проведения данной работы необходимо было разработать валидированный метод определения ивермектина в сыворотке крови лошадей, позволяющий обнаружить данный анализ в очень низких концентрациях (значение LOD – 0,03 нг/мл, LOQ – 0,09 нг/мл).

Разработанный метод основан на определении ивермектина в образцах сыворотки крови лошадей с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с предколоночной модификацией *N*-метилимидазолом и ангидридом трифторуксусной кислоты (Рис. 1), последующим детектированием по флуоресценции и количественным определением методом внешнего стандарта.

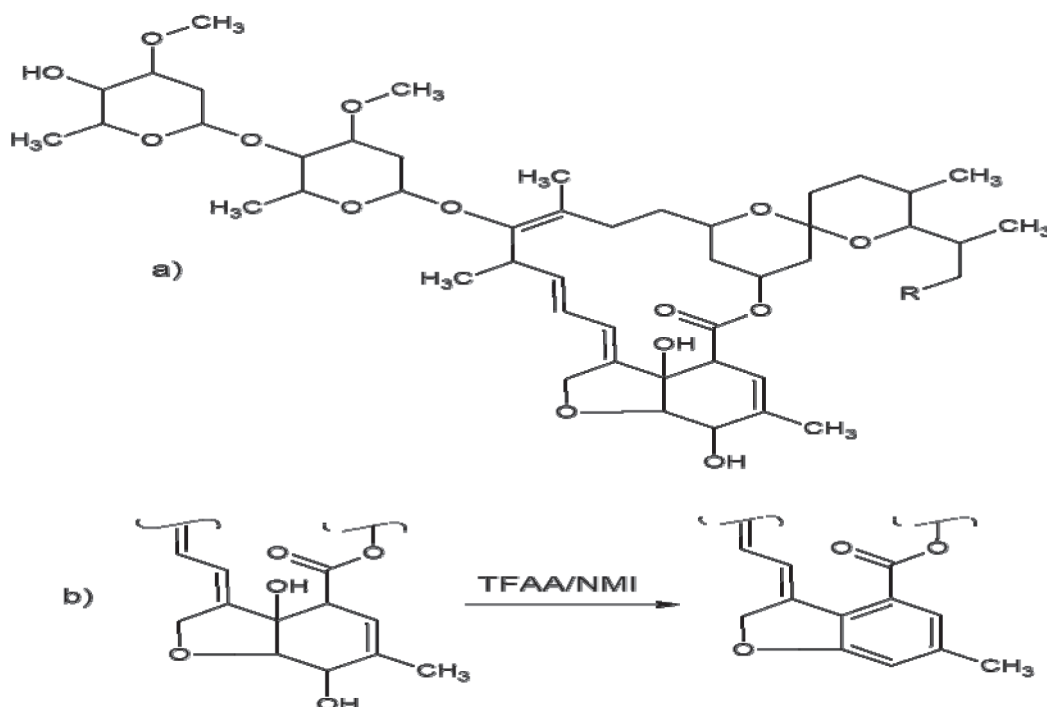


Рис. 1. Структура ивермектина (а) и схема реакции модификации (б), лежащая в основе анализа

Оборудование и реактивы для лабораторного анализа:

1. Хроматограф Shimadzu Prominence LC20 с флуорометрическим детектором RF-20A xs;
2. Колонка для обращенно-фазовой ВЭЖХ Kromasil C18 150 × 4,6 мм (5 мкм зерно) и защитной предколонкой Kromasil C18;
3. Программно-аппаратная система для сборки и обработки хроматографических данных (ПК + программа LC Lab Solutions (Shimadzu));
4. Бидистиллированная вода, полученная с помощью системы очистки воды Milli-Q (Франция);
5. Генератор азота;
6. Ацетонитрил фирмы Кριοхром, 1 сорт (поглощение на 200 нм – 0,02 о.е./см);
7. Стандарт ивермектина 99 % (Sigma Aldrich, I8898);
8. N-метилимидазол, Sigma Aldrich, 99,9%;
9. Гексан, Кριοхром, 1 сорт (поглощение на 200 нм – 0,5 о.е./см);
10. Ангидрид трифторуксусной кислоты, Sigma Aldrich, 99 %;
11. Аналитические весы;
12. Фальконы 15 и 50 мл, эппендорфы на 1,5 мл, пипетки-дозаторы на 20, 100, 1000 и 5000 мкл.

Приготовление стандартов ивермектина в ацетонитриле. Для приготовления стандартов ивермектина взвешивали навеску 10 мг вещества и растворяли в 10 мл ацетонитрила. Затем полученный раствор с концентрацией 1 мг/мл последовательно разбавляли в 100 раз ацетонитрилом для получения стандартов с концентрацией 10 мкг/мл и 100 нг/мл. Время хранения стандартов в холодильнике – не более 7 сут.

Приготовление стандартов ивермектина в сыворотке крови лошадей. К свежеразмороженной сыворотке добавляли раствор стандарта ивермектина в ацетонитриле. При этом объем добавляемого ацетонитрила не превышал 50 мкл на 1 мл конечного раствора, чтобы не влиять на состав анализируемой пробы и не вызывать выпадение белков (конечные концентрации в сыворотке составляли 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,1 нг/мл).

Стандарты ивермектина в сыворотке использовали в течение нескольких часов после приготовления.

Модификация и ВЭЖХ анализ стандартов ивермектина в ацетонитриле. К 1 мл охлажденного на льду раствора стандарта добавляли 100 мкл N-метилимидазола и 300 мкл ангидрида трифторуксусной кислоты, разбавленного ацетонитрилом в 3 раза, и проба помещали в холодильник на 30 мин. Через 30 мин пробу анализировали методом ВЭЖХ.

Модифицированные образцы ивермектина чувствительны к свету и должны храниться в темноте.

Подготовка проб и анализ стандартов и образцов ивермектина в сыворотке крови лошадей. Подготовку проб стандартов ивермектина в сыворотке проводили в следующей последовательности:

1. Жидкостная экстракция гексаном. Пробу сыворотки объемом 1 мл разбавляли в два раза смесью ацетонитрил – вода (1 : 1 по объему) и экстрагировали 3 раза по 3 мл гексана. Экстракты объединяли и выпаривали в токе азота при температуре 30°C.
2. К полученному сухому остатку добавляли 1 мл чистого ацетонитрила и озвучивали в ультразвуковой ванне в течение 5 мин.
3. К полученному на предыдущей стадии образцу после охлаждения на льду добавляли 100 мкл N-метилимидазола и 300 мкл ангидрида трифторуксусной кислоты, разбавленного в три раза ацетонитрилом. После этого пробы помещали на 30 мин в холодильник и анализировали на ВЭЖХ (табл. 1).

Характеристика аналитической методики. Построены градуировочные графики по результатам анализа проб с заранее известным внесенным количеством ивермектина. Для элюента и для сыворотки получили по две калибровки с интервалом в трое суток.

Калибровка в элюенте. Для построения градуировочных прямых модифицировали стандартные растворы ивермектина и затем анализировали по методике, описанной выше. Для исследования воспроизводимости методики было получено две калибровки с интервалом трое суток.

Таблица 1

Условия ВЭЖХ анализа

Подвижная фаза	99% ацетонитрил – 1% вода
Колонка	Kromasil C18 150 × 4,6 мм (5 мкм зерно)
Поток элюента	2 мл/мин
Детектирование	По флуоресценции. 365 нм – длина волны возбуждения, 475 нм – длина волны эмиссии. Чувствительность детектора – высокая
Объем вкола	60 мкл
Температура колонки	30°C
Время удерживания производного ивермектина	9±1 мин

Результаты и обсуждение

Результаты калибровки метода определения ивермектина в элюенте в разные сутки приведены в табл. 2 и 3.

Калибровка в сыворотке крови лошадей. Для построения калибровочной прямой к сыворотке лошадей, не содержащей ивермек-

тина, добавляли заранее известное количество ивермектина и затем анализировали по методике, указанной ранее. Калибровку проводили два раза с интервалом в три дня. Результаты калибровки и оценка стабильности калибровочных растворов ивермектина приведены в табл. 4 и 5.

Таблица 2

Результаты калибровки метода определения ивермектина в элюенте, 1-е сутки

Площадь пика S_{IVM}					
№ п/п	I	II	III	S_{cp}	RSD, %
Конц., нг/мл					
0,1	10 341	11 122	12 376	11 279,7	9,1
0,5	52 069	51 938	52 867	52 291,3	1,0
1	115 222	117 182	116 705	116 369,7	0,9
5	518 988	513 801	516 045	516 278,0	0,5
10	1 172 268	1 171 073	1 170 660	1 171 333,7	0,1

Таблица 3

Результаты калибровки метода определения ивермектина в элюенте, 1-е сутки

Площадь пика S_{IVM}					
№ п/п	I	II	III	S_{cp}	RSD, %
Конц., нг/мл					
0,1	10 978	9867	11 644	10 829,7	8,3
0,5	52 241	51 326	51 318	51 628,3	1,0
1	116 839	114 142	113 453	114 811,3	1,6
5	497 898	499 895	498 614	498 802,3	0,2
10	1 164 514	1 167 980	1 163 964	1 165 486,0	0,2

Таблица 4

Результаты калибровки ивермектина в сыворотке крови лошадей

Площадь пика S_{IVM}					
№ п/п	I	II	III	S_{cp}	RSD, %
Конц., нг/мл					
0,1	14 354	14 660	13 621	14 211,7	3,8
0,5	47 126	47 869	48 738	47 911,0	1,7
1	109 885	109 633	110 485	110 001,0	0,4
5	465 570	465 411	465 266	465 415,7	0
10	1 006 892	1 002 249	1 004 051	1 004 397,3	0,2

Таблица 5

Оценка стабильности калибровочных растворов ивермектина

C , нг/мл	S_0	S_n	ST , %	$ 100-ST $, %	$ 100-ST < \Delta$
0,1	11 279	10 829	96	4	+
0,5	52 291	51 628	99	1	+
1	116 369	114 811	99	1	+
5	516 278	498 802	97	3	+
10	1 171 334	1 165 486	99,5	0,5	+

Метрологические характеристики метода. Сыворотка крови: диапазон линейности 0,1–10 мл, степень открытия 91,1%, RSD 9,0%, доверительный интервал 12%.

Определение пределов детектирования (LOD) и пределов количественного определения (LOQ) для ивермектина. На основании полученных пустых хроматограмм (без добавления аналита) были экспериментально установлены пределы обнаружения (LOD) и пределы измерения (LOQ). На хроматограмме выделяли "пики" шума при времени удерживания, соответствующем времени удерживания ивермектина.

Предел обнаружения LOD анализируемого соединения определяют как концентрацию, соответствующую (по калибровочному уравнению, установленному ранее) утроенному значению стандартного отклонения шума:

$$LOD = \frac{3 \cdot SD_{Noise}}{a},$$

где a – угловой коэффициент калибровочного графика, равный 99 050.

Предел количественного определения LOQ анализируемого соединения определяют как концентрацию, соответствующую (по калибровочному уравнению, установленному выше) значению стандартного отклонения шума, умноженному на 9:

$$LOQ = \frac{9 \cdot SD_{Noise}}{a},$$

Данные по вычислению значений пределов детектирования и количественного определения приведены в табл. 6.

Таблица 6

Определение пределов обнаружения ивермектина

Площадь пика. S , counts	746
	1345
	2525
Среднее	1538,7
SD	905,2
LOD , нг/мл	0,03
LOQ , нг/мл	0,09

Результаты анализа образцов. Результаты определения концентрации ивермектина в сыворотке крови лошадей после применения противопаразитарной пасты приведены в табл. 7.

Фармакокинетические параметры ивермектина в сыворотке крови лошадей после применения противопаразитарной пасты приведены в табл. 8.

Таблица 7

Результаты калибровки ивермектина в сыворотке крови лошадей

Концентрация, нг/мл							
t, ч	номер животного					C _{сред}	RSD, %
	1	2	3	4	5		
1	0,09	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	0,02	–
2	< LOQ	0,22	0,23	0,22	0,22	0,18	1,2
3	0,45	0,45	0,46	0,42	0,43	0,44	3,7
5	0,51	0,42	0,46	0,45	0,47	0,46	7,1
7	0,50	0,84	0,84	0,83	0,84	0,77	19,6
9	0,75	0,67	0,68	0,75	0,68	0,71	5,7
24	0,71	0,61	0,58	0,58	0,59	0,61	9,0
48	0,75	0,78	0,77	0,78	0,78	0,77	1,7
96	0,15	0,15	0,23	0,16	0,15	0,17	20,8
144	0,31	0,28	0,26	0,09	0,41	0,27	43,0
288	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	–	–
456	< LOQ	0,14	0,40	< LOQ	0,24	0,16	50,4
624	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	–	–
720	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	< LOQ	–	–

Примечание: RSD – относительное стандартное отклонение.

Таблица 8

Фармакокинетические параметры ивермектина в сыворотке крови лошадей после применения противопаразитарной пасты

Параметр	Номер животного					Среднее значение	RSD, %
	1	2	3	4	5		
t _{1/2} , ч	4,6	3,9	3,0	4,5	3,1	3,8±0,76	19,9
T _{max} , ч	18,4	16,6	15,4	16,4	15,8	16,5±3,30	6,8
C _{max} , нг/мл	0,8	0,8	0,7	0,8	0,7	0,8±0,15	5,0
AUC _{0-t} , нг/мл*ч	66,6	82,6	105,0	59,4	112,4	85,2±17,04	27,2
AUC _{0-inf} , нг/мл*ч	82,7	83,1	108,6	67,2	117,6	91,8±18,36	22,5
AUMC _{0-inf} , нг/мл*ч ²	7462,7	7828,6	14 839,3	4724,2	17 511,3	10473,2±209,5	51,8
MRT, ч	90,2	94,2	136,6	70,3	149,0	108,1±21,61	30,8

Окончание таблицы 8

Параметр	Номер животного					Среднее значение	RSD, %
	1	2	3	4	5		
Vz, л	80,8	85,3	97,4	76,0	98,4	87,6±17,52	11,4
Cl, л/ч	1,0	1,0	0,7	1,2	0,7	0,9±0,18	22,5

Примечание: T1/2 (или Thalf) – период полувыведения — время, нужное веществу (например, метаболиту, биологически активному веществу, радионуклиду и т. д.) для потери половины его фармакологического, физиологического или радиоактивного действия; Tmax – время достижения максимальной концентрации действующего вещества; Cmax – максимальная концентрация действующего компонента; AUC(0-T) – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до момента (t) отбора последней пробы биоматериала; AUC(0-inf) – площадь под кривой «концентрация действующего вещества – время» в интервале времени от 0 до ∞; AUMC(0-∞) – площадь под кривой «произведение времени на концентрацию препарата, tC»; MRT – среднее время удержания препарата в системном кровотоке; Vz – объём распределения, отношение общего содержания вещества в организме к его сывороточной концентрации; Cl – клиренс или коэффициент очищения — показатель скорости очищения биологических жидкостей или тканей организма от вещества в процессе его биотрансформации, перераспределения в организме, а также выведения из организма.

Заключение

Разработанный и валидированный нами метод определения ивермектина в сыворотке крови лошадей позволяет определять данный анализит в очень низких концентрациях (значение LOD – 0,03 нг/мл, LOQ – 0,09 нг/мл). По результатам анализа проб можно констатировать, что ивермектин всасывается в пищеварительном тракте лошадей после перорального введения и достигает определяемых концентраций в сыворотке крови уже через 1–2 ч после перорального введения противопаразитарной пасты – порядка 0,2 нг/мл. Максимальную концентрацию 0,84 нг/мл регистрировали через 7 ч, а к 4 суткам уровень ивермектина постепенно снижался до 0,2 нг/мл.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что после перорального введения ивермектин хорошо всасывается и поступает в системный кровоток, где циркулирует на протяжении 4 сут. Спустя две недели после применения препарата определяются лишь следовые количества ивермектина. Это позволяет в два раза сократить срок убоя животных на мясо в отличие от прототипов (субстанция ивермектина) Эквиверма, метаболиты которых выводятся из организма животных в течение 21–30 сут.

Литература

1. Архипов И. А. Пролонгированное действие ивомека против микроонхоцерк крупного рогатого скота // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. 1987. Вып. 47. С. 5–8.

2. Архипов И. А. Испытание эффективных средств против онхоцеркоза крупного рогатого скота // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. 1988. Вып. 51. С. 15–19.
3. Архипов И. А. Эффективность ивомека и отсутствие активности фасковерма против преимагинальных *Onchocerca lienalis* крупного рогатого скота // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. 1989. Вып. 52. С. 75.
4. Емельянова Н. Б., Самойловская Н. А. Изучение эмбриотропного действия ивермектина // Матер. докл. научной конференции Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2014. Вып. 15. С. 95–99.
5. Емельянова Н. Б. Острая пероральная токсичность противопаразитарной пасты с ивермектином // Матер. докл. научной конференции Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2015. Вып. 16. С. 132–134.
6. Емельянова Н. Б. Острая кожная токсичность противопаразитарной пасты с ивермектином и оценка её раздражающего действия // Матер. докл. научной конференции Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2015. Вып. 16. С. 134–137.
7. Soll M. D., Swan G. E., Schroder J., Bezuidenhout J. D. Efficacy of ivermectin against the sand tampan (*Ornithodoros savignyi*). Vet. Res. 1984. 114(1): 70.

References

1. Arkhipov I. A. Durable effect of ivomec against microonchocerc of cattle. Bull. Vses. inst. gelmintol.

- = *Bullet. of the all Union institute of helminthology*. 1987; (47): 5–8 (in Russ.).
2. Arkhipov I. A. Test of effective means against the onchocercosis of cattle. *Bull. Vses. inst. gelmintol.* = *Bullet. of the all Union institute of helminthology*. 1988; (51): 15–19 (in Russ.).
 3. Arkhipov I. A. Efficiency of ivermectin and absence of the activity of faskoverm against preimaginal *Onchocerca lienalis* of cattle. *Bull. Vses. inst. gelmintol.* = *Bullet. of the all Union institute of helminthology*. 1989; (52): 75 (in Russ.).
 4. Yemelyanova N. B., Samoylovskaya N. A. Study of embryotrophic effect of ivermectin. *Mater. dokl. nauchn. konf. Vseros. obshch. gelmint. RAN "Teoriya i praktika borby s parazitarnymi boleznyami"* = *Materials of the report of the symposium of Russian national association of helminthologists Russian Academy of Science "Theory and practice of control of parasitic disease"*. 2014; (15): 95–99. (in Russ.).
 5. Yemelyanova N. B. Acute oral toxicity of antiparasitic paste with ivermectin. *Mater. dokl. nauchn. konf. Vseros. obshch. gelmint. RAN "Teoriya i praktika borby s parazitarnymi boleznyami"* = *Materials of the report of the symposium of Russian national association of helminthologists Russian Academy of Science "Theory and practice of control of parasitic disease"*. 2015; (16): 132–134. (in Russ.).
 6. Yemelyanova N. B. Acute skin toxicity of antiparasitic paste with ivermectin and evaluation of its irritant effect. *Mater. dokl. nauchn. konf. Vseros. obshch. gelmint. RAN "Teoriya i praktika borby s parazitarnymi boleznyami"* = *Materials of the report of the symposium of Russian national association of helminthologists Russian Academy of Science "Theory and practice of control of parasitic disease"*. 2015; (16): 134–137. (in Russ.).
 7. Soll M. D., Swan G. E., Schroder J., Bezuidenhout J. D. Efficacy of ivermectin against the sand tampan (*Ornithodoros savignyi*). *Vet. Res.* 1984; 114(1): 70.