

УДК 619:615.033

DOI: 10.31016/1998-8435-2021-15-2-56-63

Оригинальная статья

Изучение фармакокинетики моксидектина в организме плотоядных животных при применении противопаразитарного препарата в форме таблеток

Гульнара Бакитовна Арисова

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. Черемушkinsкая, 28, e-mail: g.arisova@vniigis.ru

Поступила в редакцию: 10.04.2021; принята в печать: 22.04.2021

Аннотация

Цель исследований: изучить фармакокинетику моксидектина в сыворотке крови кошек и собак после однократного применения противопаразитарного препарата «Неотерика Протекто таблетки».

Материалы и методы. Исследования проводили на базе экспериментального хозяйства «Курилово» Всероссийского научно-исследовательского института паразитологии животных и растений – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН на клинически здоровых животных обоего пола 1–4-летнего возраста: 6 кошках массой 1,5–2,0 кг и 6 собаках массой 10,3–13,8 кг. Препарат задавали однократно перорально из расчета 1,5 мг моксидектина на 1 кг массы животного. Пробы крови отбирали до дачи препарата и спустя 3, 6, 12, 24 ч, 3, 6, 10, 20, 45, 60, 75, 90 сут в объеме 2 мл у кошек и 4–5 мл у собак. В исследовании использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определяли содержание моксидектина в сыворотке крови. На основании полученных результатов рассчитывали фармакокинетические параметры действующего вещества в организме кошек и собак.

Результаты и обсуждение. Установлено, что после однократного применения препарата в форме таблеток на основе моксидектина концентрация действующего вещества уже через 3 ч достигала уровня 134,8–498,0 нг/мл у кошек и 479,08–1459,4 нг/мл у собак; моксидектин присутствовал в кровотоке кошек и собак на протяжении 90 сут. Таким образом, однократное введение препарата в рекомендованной терапевтической дозе 1,5 мг/кг обеспечивает поддержание терапевтической концентрации моксидектина на протяжении 90 сут.

Ключевые слова: моксидектин, таблетки, фармакокинетика, сыворотка крови, кошки, собаки

Прозрачность финансовой деятельности: в представленных материалах или методах автор не имеет финансовой заинтересованности.

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Арисова Г. Б. Изучение фармакокинетики моксидектина в организме плотоядных животных при применении противопаразитарного препарата в форме таблеток // Российский паразитологический журнал. 2021. Т. 15. № 2. С. 56–63.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-2-56-63>

© Арисова Г. Б., 2021



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Original article

Study of the pharmacokinetics of moxidectin in the body of carnivores using an antiparasitic drug in the form of tablets

Gulnara B. Arisova

All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV", 28, B. Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, e-mail: g.arisova@vniigis.ru

Received on: 10.04.2021; accepted for printing on: 22.04.2021

Abstract

The purpose of the research is studying the pharmacokinetics of moxidectin in the blood serum of cats and dogs after a single administration of antiparasitic drug «Neoterika Protecto tablets».

Materials and methods. The studies were performed at the premises of the Kurilovo experimental farm of the VNIIP – FSC VIEV on clinically healthy animals of both sexes aged 1-4 years, namely, 6 cats weighing 1.5–2.0 kg and 6 dogs weighing 10.3–13.8 kg. The drug was administered once orally at the rate of 1.5 mg of moxidectin per 1 kg of body weight. Blood samples were taken in the amount of 2 ml from cats and 4–5 ml from dogs before the drug and after 3, 6, 12, 24 hours, and 3, 6, 10, 20, 45, 60, 75, and 90 days. The study used the high-performance liquid chromatography. We determined the moxidectin content in the blood serum. Based on the results, we calculated the pharmacokinetic parameters of the active substance in the body of cats and dogs.

Results and discussion. It was found that the active substance concentration within 3 hours after a single use of the moxidectin-based drug in the form of tablets reached a level of 134.8–498.0 ng/ml in cats and 479.08–1459.4 ng/ml in dogs; moxidectin was present in the bloodstream of cats and dogs for 90 days. Thus, a single administration of the drug at the recommended therapeutic dose of 1.5 mg/kg allows for the therapeutic moxidectin concentration to be maintained for 90 days.

Keywords: moxidectin, tablets, pharmacokinetics, blood serum, cats, dogs

Financial Disclosure: the author has no financial interest in the submitted materials or methods.

There is no conflict of interests

For citation: Arisova G. B. Study of the pharmacokinetics of moxidectin in the body of carnivores using an antiparasitic drug in the form of tablets. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2021; 15 (2): 56–63. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-2-56-63>

© Arisova G. B., 2021

Введение

Макроциклические лактоны – природные авермектины, продуцируемые почвенным актиномицетом вида *Streptomyces avermitilis*, а также близкие к ним по структуре мильбемицины (продуцент *S. hygroscopicus*), обладающие широким спектром как нематодоцидной, так и инсектоакарицидной активности. Наиболее широкое распространение из макроциклических лактонов получили нативные: авермектины B1a, B1b, аверсект-1, дорамек-

тин, мильбемектин, мильбемицины A3 и A4; и полусинтетические: ивермектин, эприномектин, селамектин, лепимектин и моксидектин – производное немадектина [4, 6].

Проведены многочисленные исследования фармакокинетики макроциклических лактонов в различных лекарственных формах. Например, при изучении фармакокинетических параметров действующих веществ препаратов для наружного применения Инспектор Квадро С и К было установлено, что моксидектин

находился на детектируемом уровне в течение 30 и 40 сут у собак и кошек соответственно [3]. Исследована фармакокинетика аверсектина С у собак при применении препарата в форме таблеток авертина в дозе 0,2 мг/кг, при этом период полувыведения составлял 25,27 ч [5]. В результате исследований содержания количества моксидектина в сыворотке крови собак и кошек после применения препарата Гельминтал сироп было выявлено, что максимальная концентрация моксидектина у кошек в крови достигается уже на 3-й час и составляет в среднем 9,3 нг/мл, к 24 ч концентрация падает до приблизительно 3,0 нг и держится на уровне 1-3 нг на всем протяжении исследования (до 720 ч). При изучении фармакокинетики действующих веществ препарата Гельминтал таблетки установлено, что моксидектин сохраняется в крови животных в течение 25 сут после однократного применения [1, 2].

Целью работы было изучение фармакокинетики моксидектина в сыворотке крови собак и кошек после однократного применения препарата «Неотерика Протекто таблетки» в рекомендуемой терапевтической дозе.

Материалы и методы

Исследования проводили на базе экспериментального хозяйства «Курилово» Всероссийского научно-исследовательского института паразитологии животных и растений – филиала ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. В опытах изучали фармакокинетику действующего вещества моксидектин в препарате «Неотерика Протекто таблетки» в сыворотке крови кошек и собак после однократного применения в рекомендуемой терапевтической дозе. Опыты проводили на клинически здоровых животных обоего пола 1–4-хлетнего возраста: 6 кошках массой 1,5–2,0 кг и 6 собаках массой 10,3–13,8 кг. Животные содержались индивидуально, на стандартном полнорационном кормлении в условиях, соответствующих зоогигиеническим нормам. За 45 сут до опыта животным не применяли каких-либо химиотерапевтических препаратов. Животные содержались в помещениях с искусственным освещением при температуре воздуха 18–22 °С и относительной влажности воздуха 60–70%; доступ к воде и корму был свободный.

Для изучения фармакокинетических параметров препарат задавали животным индивидуально однократно перорально из расчета 1,5

мг моксидектина на 1 кг массы животного. Перед началом опыта каждое животное взвешивали для расчета индивидуальной дозы препарата в зависимости от массы тела животного.

Пробы крови в объеме 2 мл у кошек и 4–5 мл у собак отбирали до дачи препарата (0 ч) и спустя 3, 6, 12, 24 ч, 3, 6, 10, 20, 45, 60, 75, 90 сут в каждый срок исследования и помещали в полимерные одноразовые пробирки без активатора свёртывания; сыворотку отделяли и отбирали в промаркированные пробирки Эппендорф в объёме не менее 1 мл и замораживали.

Основным параметром, который определяли в процессе исследования, было содержание моксидектина в сыворотке крови, после чего на основании полученных результатов делали расчет фармакокинетических параметров действующего вещества в организме животных. Определение действующего вещества препарата в сыворотке крови животных выполняли методом ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции. Идентификацию аналита и внутреннего стандарта моксидектина проводили по сопоставлению времен удерживания пиков данных компонентов. Для определения времен удерживания были использованы экстракты, полученные путём обработки в соответствии с процедурой пробоподготовки сыворотки крови, содержащих заданные концентрации моксидектина и внутреннего стандарта.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel 2013. Обработка полученных индивидуальных данных включала в себя нахождение средних величин, относительных стандартных отклонений от средних и стандартных ошибок. Расчёты фармакокинетических параметров выполнены в программе PKSolver (надстройка для Microsoft Excel).

Результаты исследований

Результаты изучения фармакокинетики моксидектина в сыворотке крови кошек и собак показали, что моксидектин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта: концентрация моксидектина достигла максимальных значений к трем часам у всех кошек и собак № 1, 2, 4, 5 и 6, к шести часам у собаки № 3 (табл. 1, 2). Максимальные концентрации моксидектина в сыворотке крови находились в диапазоне 134,807–498,09 нг/мл у кошек и 479,078–1459,404 нг/мл у собак. К 90 дням концентрация действу-

ющего вещества в сыворотке крови животных стала уменьшаться и составила у кошек и собак соответственно 1,524–2,564 и 1,179–3,68 нг/мл.

Концентрации моксидектина были выявлены в сыворотке крови всех животных через 90 сут и составили выше НПКО методики (1 нг/мл).

Таблица 1 [Table 1]

Концентрация моксидектина (нг/мл) в пробах сыворотки крови кошек после перорального введения препарата в дозе 1,5 мг/кг

[Moxidectin concentrations (ng/ml) in serum samples from cats after oral administration of the drug at a dose of 1.5 mg/kg]

Время, ч [Time, h]	Время, сутки [Day]	Номер кошки [Cat number]						Среднее значение [Mean]	RSD**, %
		1	2	3	4	5	6		
0	0	<НПКО*	<НПКО	<НПКО	<НПКО	<НПКО	<НПКО	-	-
3	0,125	134,807	286,903	498,090	411,701	390,754	143,927	311,030	47,91
6	0,25	89,100	179,072	377,542	346,453	260,195	88,330	223,449	56,08
12	0,5	46,184	110,462	194,875	182,144	153,122	55,038	123,638	51,47
24	1	25,350	38,805	75,796	76,867	74,701	26,941	53,077	47,7
72	3	10,643	15,398	35,540	25,103	33,884	11,053	21,937	51,03
144	6	7,056	10,870	25,228	18,551	27,809	8,292	16,301	54,61
240	10	5,951	8,938	20,083	16,493	22,827	6,204	13,416	54,8
480	20	3,471	6,211	8,672	11,508	12,698	3,835	7,733	50,24
720	30	3,053	4,522	5,299	7,399	6,855	3,618	5,124	33,94
1080	45	2,093	3,286	2,617	4,198	2,943	2,072	2,868	28,1
1440	60	1,379	2,332	1,910	2,615	1,663	1,485	1,897	25,8
1800	75	1,858	2,600	1,701	2,736	1,339	1,714	1,991	27,78
2160	90	1,524	2,105	1,837	2,564	1,543	1,445	1,836	23,6

Примечание для таблиц 1 и 2.

* НПКО – нижний предел количественного определения; ** RSD – относительное стандартное отклонение

[Note to tables 1 and 2.

* – lower limit of quantification; ** RSD – relative standard deviation]

Таблица 2 [Table 2]

Концентрация моксидектина (нг/мл) в пробах сыворотки крови собак после перорального введения препарата в дозе 1,5 мг/кг

[Moxidectin concentration (ng/ml) in serum samples from dogs after oral administration of the drug at a dose of 1.5 mg/kg]

Время, ч [Time, h]	Время, сутки [Day]	Номер собаки [Dog number]						Среднее значение [Mean]	RSD, %
		1	2	3	4	5	6		
0	0	<НПКО	<НПКО	<НПКО	<НПКО	<НПКО	<НПКО	-	-
3	0,125	910,915	1138,19	743,277	1459,40	479,078	503,658	872,420	43,62
6	0,25	778,403	859,264	851,090	924,545	254,487	266,352	655,690	47,23
12	0,5	311,076	387,626	515,269	374,776	116,777	126,215	305,290	51,45
24	1	141,991	182,106	218,041	191,670	81,426	91,900	151,189	36,86
72	3	61,851	90,865	99,440	97,426	50,936	49,449	74,995	31,31
144	6	41,699	46,191	68,664	59,417	43,420	60,949	53,390	20,77
240	10	20,719	20,598	33,523	27,384	44,165	65,430	35,303	48,75
480	20	4,621	4,912	8,993	5,224	23,136	23,559	11,741	77,77
720	30	3,552	4,530	5,005	3,801	9,992	10,031	6,152	49,32
1080	45	2,705	3,830	4,008	3,332	9,491	9,503	5,478	57,42
1440	60	2,049	2,716	2,993	3,288	3,767	3,935	3,125	22,34
1800	75	1,419	2,441	2,974	2,824	4,043	3,530	2,872	31,58
2160	90	1,179	2,023	2,843	2,204	3,676	3,185	2,518	35,65

Результаты проведенного исследования для кошек и собак показали, что после однократного перорального введения моксидектина быстро поступает в кровь, и имея высокую биодоступность, уже спустя 3 ч находится в системном кровотоке, как минимум, в течение 90 сут.

Расчеты фармакокинетических параметров моксидектина приведены в таблицах 3, 4. Графики изменения концентраций моксидектина в результате применения испытуемого препара-

рата кошкам и собакам приведены на рисунках 1, 2. На рисунках отображены средние значения фактически наблюдаемых концентраций и линии интерполяции, полученные в результате применения модельной гипотезы распределения моксидектина при использовании аппроксимации в приближении двухкамерной модели распределения действующего вещества, а также доверительные интервалы ($P = 0,95$), характеризующие степень вариабельности индивидуальных концентраций.

Таблица 3 [Table 3]

Фармакокинетические параметры моксидектина в пробах сыворотки крови кошек после перорального введения препарата в дозе 1,5 мг/кг

[Pharmacokinetic parameters of moxidectin in blood serum samples of cats after oral administration of the drug at a dose of 1.5 mg/kg]

Параметр [Parameter]	Номер кошки [Cat number]						Среднее значение [Mean]	RSD, %
	1	2	3	4	5	6		
V, л/кг	7,24	3,69	2,15	2,71	2,71	6,65	4,19	52,45
CL, л/кг /д	8,45	3,92	1,83	1,67	1,94	8,75	4,43	75,32
AUC _{0-t} , нг/мл *д	177,4	383,06	816,68	872,07	771,4	171,5	532,02	61,30
AUC _{0-inf} , нг/мл *д	177,4	383,13	818,09	899,90	771,7	171,5	536,96	61,90
AUMC, нг/мл *д ²	754,21	2949,01	8773,72	18968,2	7349,2	512,3	6551,10	106,37
MRT, д	4,25	7,70	10,72	21,08	9,52	2,99	9,38	68,87
V _{ss} , л/кг	35,93	30,13	19,66	35,13	18,51	26,14	27,58	27,15

Примечание к таблицам 3, 4: V – объём распределения – отношение общего содержания вещества в организме к его сывороточной концентрации; CL – клиренс или коэффициент очищения – показатель скорости выведения вещества из организма; 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 – площадь под кривой «произведение времени на концентрацию препарата; MRT – среднее время удержания вещества в системном кровотоке; V_{ss} – кажущийся объём распределения в равновесном состоянии; RSD – относительное стандартное отклонение

[Note to tables 3, 4: V - volume of distribution – the ratio of the total content of a substance in the body to its serum concentration; CL – clearance or cleansing coefficient - an indicator of the rate of excretion of a substance from the body; AUC_{0-t} – area under the curve "concentration of active substance – time" in the time interval from 0 to the moment (t) of the last sample of biomaterial; AUC_{0-inf} – area under the curve "concentration of active substance – time" in the time interval from 0 to ∞; AUMC – area under the curve "product of time and drug concentration; MRT – the mean retention time of a substance in the systemic circulation; V_{ss} – the apparent volume of distribution in the equilibrium state; RSD – relative standard deviation]

Таблица 4 [Table 4]

Фармакокинетические параметры моксидектина в пробах сыворотки крови собак после перорального введения препарата в дозе 1,5 мг/кг

[Pharmacokinetic parameters of moxidectin in blood serum samples from dogs after oral administration of the drug at a dose of 1.5 mg/kg]

Параметр [Parameter]	Номер кошки [Cat number]						Среднее значение [Mean]	RSD, %
	1	2	3	4	5	6		
V, л/кг	1,13	0,89	1,50	0,61	1,57	1,47	1,20	32,25
CL, л/кг /д	1,31	1,17	0,88	1,03	1,13	0,89	1,07	15,71
AUC _{0-t} , нг/мл *д	1145,23	1278,37	1697,85	1456,92	1319,50	1666,02	1427,32	15,49
AUC _{0-inf} , нг/мл *д	1145,37	1278,37	1698,67	1456,92	1323,44	1676,13	1429,82	15,60
AUMC, нг/мл *д ²	7505,46	4946,86	14059,87	5103,35	18674,81	27475,0	12960,89	69,03
MRT, д	6,55	3,87	8,28	3,50	14,11	16,39	8,78	61,02
V _{ss} , л/кг	8,58	4,54	7,31	3,61	15,99	14,67	9,12	56,53

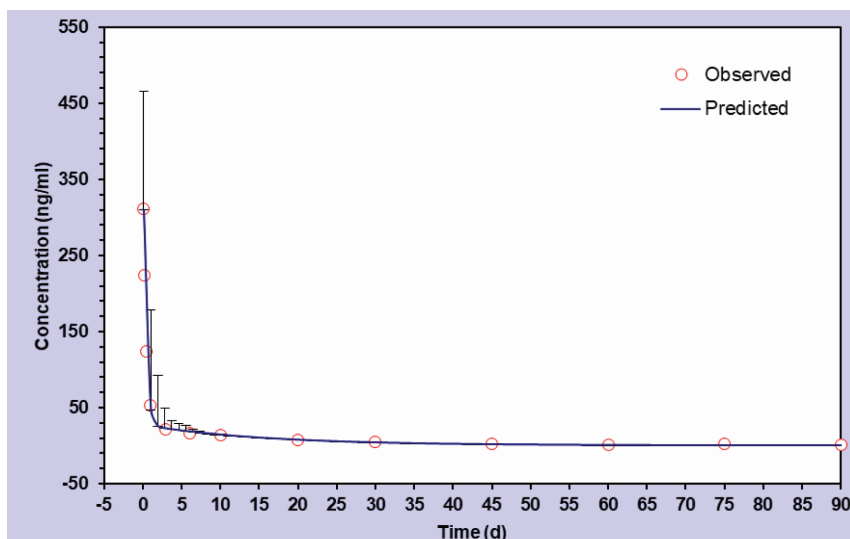


Рис. 1. Динамика изменения концентраций моксидектина в сыворотке крови кошек в результате перорального введения препарата в дозе 1,5 мг/кг

[Fig. 1. Dynamics of changes in the concentrations of moxidectin in the blood serum of cats as a result of oral administration of the drug at a dose of 1.5 mg/kg]

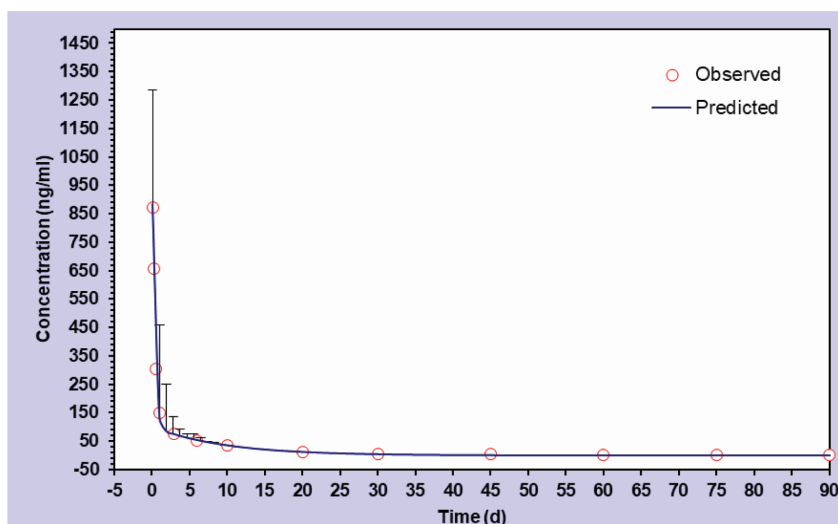


Рис. 2. Динамика изменения концентраций моксидектина в сыворотке крови собак в результате перорального введения препарата в дозе 1,5 мг/кг

[Fig. 2. Dynamics of changes in the concentration of moxidectin in the blood serum of dogs as a result of oral administration of the drug at a dose of 1.5 mg/kg]

Обсуждение

В последнее время проведено множество исследований фармакокинетики макроциклических лактонов в препаратах в различных лекарственных формах. Например, при изучении фармакокинетических параметров действующих веществ препаратов для наружного применения Инспектор Квадро С и К

(содержание моксидектина от 1,07 мг/кг) было установлено, что моксидектин находится на детектируемом уровне в течение 30 и 40 сут у собак и кошек соответственно [3].

Исследована фармакокинетика аверсектина С у собак при применении препарата в форме таблеток авертина в дозе 0,2 мг/кг; при этом период полувыведения составил 25,27 ч [5].

В результате исследований содержания моксидектина в сыворотке крови собак и кошек после применения препарата в форме суспензии «Гельминтал сироп» (моксидектина 0,3 мг/кг) было выявлено, что максимальная концентрация моксидектина у кошек в крови достигается уже на третий час и составляет в среднем 9,3 нг/мл, к 24 ч концентрация падает до приблизительно 3,0 нг и держится на уровне 1-3 нг на всем протяжении исследования (до 720 ч). При изучении фармакокинетики действующих веществ препарата «Гельминтал таблетки» (моксидектина от 0,2 мг/кг) установлено, что моксидектин сохранялся в крови животных в течение 25 сут после однократного применения [1, 2].

Проведенными исследованиями фармакокинетики препарата «Неотерика Протекто таблетки» с высоким содержанием моксидектина (1,5 мг/кг) было установлено более продолжительное (до 90 сут) время нахождения моксидектина в организме домашних животных в терапевтических концентрациях, чем в предыдущих исследованиях фармакокинетики других препаратов на основе моксидектина с меньшей концентрацией действующего вещества.

Заключение

Изучение фармакокинетики главным образом основано на оценке концентрации действующего вещества в определенные моменты времени после применения препарата; объектом исследования в основном служит кровь. Изучение концентрации препарата в крови дает информацию о продолжительности циркуляции лекарства в организме, биодоступности препарата, влиянии концентраций на фармакологический эффект, терапевтической и летальной дозах, динамике образования активных или токсичных метаболитов [7].

В результате исследования фармакокинетики моксидектина после однократного применения противопаразитарного препарата в форме таблеток в терапевтической дозе 1,5 мг моксидектина на 1 кг массы животного было установлено, что концентрация действующего вещества в сыворотке крови уже через три часа достигла уровня 134,807–498,09 нг/мл у

кошек и 479,078–1459,404 нг/мл у собак. Действующее вещество присутствовало в кровотоке обоих видов, как минимум, на протяжении 90 сут после однократного перорального введения препарата. Полученные результаты свидетельствуют, что однократное введение препарата в рекомендованной терапевтической дозе обеспечивает поддержание терапевтических концентраций моксидектина в крови и, соответственно, защиту животных от паразитов до 90 сут.

Литература

1. Арисов М. В., Абрамов В. Е., Балышев А. В., Демин А. И. Особенности фармакокинетики действующих веществ препарата «Гельминтал» (сироп) // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. 2016. № 12. С. 43-47.
2. Арисов М. В., Абрамов В. Е., Балышев А. В., Смирнова Е. С. Особенности фармакокинетики действующих веществ Гельминтала в таблетках // Ветеринария. 2016. № 8. С. 59-63.
3. Арисова Г. Б., Балышев А. В., Белых И. П., Семенова Н. В., Артемов В. В. Изучение фармакокинетических параметров и эффективности препаратов Инспектор Квадро С и Инспектор Квадро К при эндопаразитах собак и кошек // Ветеринария. 2019. № 5. С. 51-55.
4. Джафаров М. Х., Василевич Ф. И., Мирзаев М. Н. Эволюция противопаразитарных субстанций // «Актуальные проблемы ветеринарной медицины, зоотехнии и биотехнологии»: Сборник научных трудов учебно-методической и научно-практической конференции, посвящ. 100-летию со дня основания ФГБОУ ВО МГАВ-МиБ – МВА имени К. И. Скрябина. М., 2019. С. 323-327.
5. Мальцева Б. М. Фармакокинетика аверсектина С при введении в форме таблеток Авертин // Ветеринария. Реферативный журнал. 2002. № 3. 786 с.
6. Платонова А. О., Авсеева В. А. Современные антигельминтные препараты для мелких домашних животных. (Анализ научной литературы) // Аллея науки. 2018. Т. 6. № 6 (22). С. 407-410.
7. Рейхарт Д. В., Чистяков В. В. Анализ лекарственных средств при фармакокинетических исследованиях // Казанский медицинский журнал. 2010. Т. 91, № 4. С. 532-536.

References

1. Arisov M. V., Abramov V. E., Balyshchev A. V., Demin A. I. The pharmacokinetics of active substances of Gelmintal (syrup). *Veterinary, Animal Science and Biotechnology = Journal of Veterinary Medicine, Zootechnics and Biotechnology*. 2016; 12: 43-47. (In Russ.)
2. Arisov M. V., Abramov V. E., Balyshchev A. V., Smirnova E. S. The pharmacokinetics of active substances of Gelmintal in tablets. *Veterinariya = Journal of Veterinary Medicine*. 2016; 8: 59-63. (In Russ.)
3. Arisova G. B., Balyshchev A. V., Belykh I. P., Semenova N. V., Artemov V. V. Study of pharmacokinetic parameters and efficacy of drugs Inspector Quadro S and Inspector Quadro K against endoparasite infections of dogs and cats. *Veterinariya = Journal of Veterinary Medicine*. 2019; 5: 51-55. (In Russ.)
4. Jafarov M. Kh., Vasilevich F. I., Mirzaev M. N. Evolution of antiparasitic substances. «Aktual'nyye problemy veterinarnoy meditsiny, zootekhnii i biotekhnologii»: *Sbornik nauchnykh trudov uchebno-metodicheskoy i nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashch. 100-letiyu so dnya osnovaniya FGBOU VO MGAVMiB – MVA imeni K. I. Skryabina = "Current issues of veterinary medicine, zootechnics and biotechnology" Collection of scientific papers of the Educational and Scientific and Practical Conference dedicated to the 100th anniversary of the founding of the VNIIP – FSC VIEV*. M., 2019; 323-327. (In Russ.)
5. Maltseva B. M. The pharmacokinetics of aversectin C administered in the form of Avertin tablets. *Veterinariya. Referativnyy zhurnal = Veterinary Medicine. Abstract Journal*. 2002; 3: 786. (In Russ.)
6. Platonova A. O., Avseyeva V. A. Modern anthelmintics for small domestic animals. (Analysis of scientific literature). *Alleya nauki = Science Alley*. 2018; 6 (22): 407-410. (In Russ.)
7. Reikhsart D. V., Chistyakov V. V. Analysis of drugs in pharmacokinetic studies. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*. 2010; 91 (4): 532-536. (In Russ.)