

УДК 619:616.995.1-085

DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-82-88

Эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного тракта овец

Екатерина Владимировна Лагерева¹, Владислав Евгеньевич Абрамов¹,
Маулди Баудинович Мусаев¹, Салават Самадович Халиков²

¹Всероссийский 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: secretar@vniigis.ru

²Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

Поступила в редакцию: 10.04.2019; принята в печать: 17.04.2019

Аннотация

Цель исследования: определить эффективность и провести титрацию терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного тракта овец.

Материалы и методы. Испытание эффективности супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола на основе низкомолекулярного полимера поливинилпирролидона-17 проводили в Северокавказском Федеральном округе Чеченской Республики с 15 по 30 декабря 2018 г. на 65 овцах тушинской породы, спонтанно инвазированных нематодами пищеварительного тракта и фасциолами. В опыт отбирали зараженных овец по результатам копроовоскопических исследований методом Фюллеборна с использованием раствора аммиачной селитры. Отобранных в опыт овец распределили по принципу аналогов на 5 групп. 15 овцам первой подопытной группы препарат вводили перорально в форме водного раствора с помощью бутылки в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (по препарату 20 мг/кг), второй группы – 4,0 мг/кг (40 мг/кг), третьей группы – 5 мг/кг (50 мг/кг по препарату). Четвёртой группе овец для контроля вводили смесь триклабендазола и албендазола (в соотношении 1 : 1) в дозе 4 мг/кг. Пятая группа из пяти овец служила чистым контролем и препарат не получала. После дачи препаратов в течение трех суток наблюдали за клиническим состоянием подопытных овец.

Для определения эффективности против фасциол через 8–10 сут после дачи препаратов были убиты по 5 овец с каждой группы с гельминтологическим вскрытием печени. Также отобраны пробы фекалий индивидуально от каждого животного и исследованы методом Фюллеборна. Учёт эффективности препаратов проводили методом «критический тест» и гельминтологическим вскрытием печени после убоя согласно Руководству, одобренному Всемирной Ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (1995 г).

Результаты и обсуждение. Супрамолекулярный комплекс на основе албендазола и триклабендазола в дозе 4,0 мг/кг по ДВ (40 мг/кг по препарату) однократно показал 100%-ную эффективность по данным копроовоскопии и убоя против смешанной инвазии, вызванной фасциолами и нематодами пищеварительного тракта овец. Эта доза была наименьшей, при которой получена высокая эффективность и она принята нами, как терапевтическая. Смесь субстанций албендазола и триклабендазола в той же дозе показала слабую эффективность – соответственно 22,0 и 24,5%. Таким образом, получена высокая эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола против фасциол и нематод пищеварительного тракта в 5 раз сниженной терапевтической дозе. Преимуществом препарата является то, что содержащий в нём албендазол не обладает эмбриотропным действием.

Ключевые слова: супрамолекулярный комплекс, албендазол, триклабендазол, фасциолёз, нематодозы пищеварительного тракта, овцы.

Для цитирования: Лагерева Е. В., Абрамов В. Е., Мусаев М. Б., Халиков С. С. Эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного тракта овец // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13. № 2. С. 82–88. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-82-88.

© Лагерева Е. В., Абрамов В. Е., Мусаев М. Б., Халиков С. С.

Efficacy of Supramolecular Complex Based on Albendazole and Triclabendazole Against Fasciolosis and Gastro-Intestinal Nematodosis of Sheep

Ekaterina V. Lagereva¹, Vladislav E. Abramov¹, Mauldi B. Musaev¹, Salavat S. Khalikov²

¹All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: sekretar@vniigis.ru

²A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 28, Vavilov Street, Moscow, 119991, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

Received on: 10.04.2019; accepted for printing on: 17.04.2019

Abstract

The purpose of the research is to define efficacy and to carry out titration of therapy dose of supramolecular complex of albendazole extra and triclabendazole in case of fasciolosis and gastro-intestinal nematodosis of sheep.

Materials and methods. Testing the effectiveness of supramolecular complex of albendazole extra and triclabendazole based on low-molecular polymer polyvinylpyrrolidone-17 were carried out in the North Caucasian Federal District of the Chechen Republic from December 15 to December 30, 2018 on 65 sheep of the Tushino breed spontaneously infected by gastro-intestinal nematodes and *Fasciola* sp. Infected sheep were selected for the study based on the coproovoscopic studies by the Fulleborn's method with the use of the ammonium nitrate solution. Selected sheep were divided into 5 groups based on matching criteria. 15 sheep of the first group were administered the preparation orally in a form of aqueous solution using a bottle in a dosage of 2.0 mg/kg of active substance (20 mg/kg of the preparation), second group – 4.0 mg/kg (40 mg/kg), third group – 5 mg/kg (50 mg/kg of the preparation). Fourth group of sheep was administered the mixture of triclabendazole and albendazole for the control (1 : 1 proportion), in a dosage of 4.0 mg/kg. Fifth group of five sheep was a clean control group and did not receive any preparations. After the administering of the preparation, clinical condition of the studied sheep was observed for three days. To determine the effectiveness of the preparation against *Fasciola* sp., after 8–10 days after the administration of the preparation, 5 sheep of each group were slaughtered for the helminthologic dissection of the liver. Also, the feces samples were collected from each animal and they were studied by the Fulleborn's method. Estimation of the efficiency of the drugs was performed by the method of "critical test" and helminthological dissection of the liver after slaughter according to the Guidelines approved by the World Association for the Progress of Veterinary Parasitology (1995).

Results and discussion. Supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole at a dose of 4.0 mg/kg (40 mg/kg in the preparation) once showed 100% effectiveness according to coproovoscopy and slaughter against mixed infection caused by *Fasciola* sp. and gastro-intestinal nematodes of sheep. This dosage was the lowest during which the high efficiency was shown and it was accepted by us as a therapeutic. The mixture of albendazole and triclabendazole at the same dosage showed less efficiency, 22.0 and 24.5 respectively. Thus, the high efficiency of the supramolecular complex against *Fasciola* sp. and gastro-intestinal nematodes 5 times weaker in the therapeutic dosage was obtained. The advantage of the drug is that albendazole in it does not have an embryotropic effect.

Keywords: supramolecular complex, albendazole, triclabendazole, fasciolosis, gastro-intestinal nematodosis, sheep.

For citation: Lagereva E. V., Abramov V. E., Musaev M. B., Khalikov S. S. Efficacy of supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole against fasciolosis and gastro-intestinal nematodosis of sheep. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 82–88. DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-82-88.

Введение

Сдерживающим фактором в развитии и повышении продуктивности животных являются инфекционные и инвазионные болезни.

Одним из резервов повышения продуктивности является профилактика и лечение животных от паразитозов.

Паразитарные болезни в нашей стране представляют серьезную проблему для интенсивного развития животноводства, особенно в хозяйствах с большой концентрацией поголовья.

Гельминтозы животных широко распространены в России и в других странах и причиняют большой экономический ущерб животноводству вследствие снижения всех видов продуктивности, отставания в росте и развитии молодняка и гибели животных, особенно молодняка [15].

Одним из широко применяемых антигельминтиков для борьбы с гельминтозами является албендазол, который в основном, обладает нематоцидным действием, а также опосредованно действует на цестод и трематод [1–3].

Албендазол применяют на овцах, козах и крупном рогатом скоте, лошадях и плотоядных против гельминтозов, включая желудочно-кишечные стронгилятозы (гемонхоз, буностомоз, хабертиоз, унцинариоза и анкилостомоз), эзофагостомоз, мецистоцирроз, маршаллагриоз, коопериоз, нематодироз, стронгилоидоз, трихостронгилёз, токсокароз, токскардиоз, легочные нематодозы (диктиокаулез, мюллерриоз, протострогилёз и др.). Препарат имеет широкий спектр действия. Недостатком этого препарата является то, что он в дозе 7,5 мг/кг обладает тератогенным действием [5], что ограничивает его применение продуктивным животным.

Широкое распространение в нашей стране имеет фасциолёз. Инвазированность овец и крупного рогатого скота фасциолами в отдельных регионах достигает 50–90% [2, 6, 7, 9, 10]. Особенно широко распространён фасциолёз на Северном Кавказе [4, 9–12].

Фасциолы, паразитируя в печени, вызывают тяжелые патологические изменения, особенно, в период острого течения болезни.

Для дегельминтизации животных при фасциолёзе предложено большое число анти-

гельминтиков [1, 2]. Наиболее широко применяемым и востребованным против взрослых и молодых фасциол является импортный фасциолоцид триклабендазол (син. фазинокс – 5%-ная суспензия). Особенно необходим препарат против молодых фасциол в южных регионах страны, где чаще отмечают случаи падежа животных от острого фасциолёза.

Массовая дегельминтизация этим препаратом ограничивается его дороговизной, низкой растворимостью, плохой биодоступностью и тем, что до 70% его выводится из организма животных с фекалиями, загрязняя окружающую среду.

Ощутимый ущерб жвачным животным наносится при смешанной инвазии, когда одновременно могут паразитировать нематоды пищеварительного тракта, легочные нематоды и трематоды, поэтому дегельминтизация животных антигельминтиком с широким спектром действия весьма актуальна.

В последние годы российскими учёными используются безотходные твёрдофазные механохимические технологии получения лекарственных средств широкого назначения [2, 11–13]. В результате проведения совместных работ сотрудниками института элементоорганических соединений им. Н. А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г. Москва) и ВНИИП им. К. И. Скрябина с применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-истирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью разработан инновационный препарат в виде супрамолекулярного комплекса на основе субстанций албендазола и триклабендазола и водорастворимого низкомолекулярного поливинилпирраллидона (ПВП-17), который представляет собой тонкодисперсный легко сыпучий растворимый в воде порошок с размером частиц до 10 микрон [14, 16].

Целью наших исследований было определить эффективность и провести титрацию терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного тракта овец.

Супрамолекулярный комплекс албендазола экстра и триклабендазола на основе полимера ПВП-17 (АБЗ-экстра : ТКБ : ПВП-17 = 1 : 1 : 98) – белый порошок с размером частиц до 10 микрон, полученный с применением

механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-стирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью. В отличие от субстанций триклабендазола и албендазола препарат хорошо суспендируется и растворяется в воде. Разработанная новая отечественная лекарственная форма предназначена для лечения животных при острой и хронической форме фасциолёза и нематодозах пищеварительного и лёгочного трактов.

Материалы и методы

Испытание эффективности супрамолекулярного комплекса албендазола экстра и триклабендазола на основе низкомолекулярного полимера ПВП-17 проводили в Северокавказском Федеральном округе Чеченской Республики с 15 по 30 декабря 2018 г. в с. Асланбек-Шерипово Шатойского района на овцах тушинской породы. В опыт подобрали 65 овец, спонтанно инвазированных одновременно нематодами пищеварительного тракта и фасциолами по результатам предварительных копроовоскопических исследований методом Фюллеборна с использованием раствора аммиачной селитры. Пробы фекалий отбирали ректально от каждой овцы и на шею вешали номерные бирки. Среднее число яиц фасциол в 1 г фекалий определяли с помощью камеры ВИГИС.

Отобранных в опыт овец распределили по принципу аналогов на 5 групп. 15 овцам первой подопытной группы препарат вводили перорально в форме водного раствора с помощью бутылки в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (по препарату 20 мг/кг), второй группы – 4,0 мг/кг (40 мг/кг), третьей группы – 5 мг/кг (50 мг/кг по препарату). Четвёртой группе овец для контроля вводили смесь триклабендазола и албендазола (в соотношении 1 : 1) в дозе 4 мг/кг. Пятая группа из пяти овец служила чистым контролем и препарат не получала. После дачи препаратов в течение трех суток наблюдали за клиническим состоянием подопытных овец.

Для определения эффективности против фасциол через 10 сут после дачи препаратов были убиты по 5 овец с каждой группы с гельминтологическим вскрытием печени; пробы фекалий индивидуально от каждого животного исследовали методом Фюллеборна.

Учёт эффективности препаратов проводили методом «критический тест» и гельминто-

логическим вскрытием печени после убоя по 5 овец с группы согласно Руководству, одобренному Всемирной Ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (1995).

Результаты и обсуждение

Экстенсивность инвазии овец фасциолами в исследованном населенном пункте составила 56,7%. Яйца нематод обнаружены в 96 пробах.

Результаты титрации супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе овец приведены в табл. 1. До опыта у овец первой группы среднее число яиц фасциол в 1 г фекалий составило $27,9 \pm 1,86$ экз., яиц нематод $88,7 \pm 5,91$; во второй, соответственно $27,1 \pm 1,81$ и $82,8 \pm 5,52$; в третьей $28,7 \pm 1,91$ и $86,0 \pm 5,73$; в четвёртой $23,7 \pm 1,86$ и $82,0 \pm 5,47$; в пятой $28,6 \pm 1,91$ и $81,9 \pm 5,46$ экз.

По данным копроовоскопических исследований после дегельминтизации овец через 12 сут у овец первой подопытной группы среднее число яиц фасциол в 1 г фекалий снизилось до $5,1 \pm 0,51$ экз., яиц нематод – до $15,2 \pm 1,01$ экз. У овец второй и третьей групп яиц фасциол и нематод в фекалиях не обнаружено. У овец четвёртой группы число яиц фасциол снизилось до $18,4 \pm 1,86$, яиц нематод – до $61,9 \pm 4,13$ экз.

Результаты изучения эффективности супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе овец по данным убоя и гельминтологического вскрытия печени сведены в табл. 2.

По данным убоя через 8–10 сут пяти овец пятой контрольной группы с гельминтологическим вскрытием печени интенсивность инвазии составила $18,8 \pm 3,76$ экз./гол.

После дегельминтизации супрамолекулярным комплексом в дозе 2,0 мг/кг по ДВ из пяти овец первой подопытной группы одна освободилась от фасциол, у четырех обнаружено в среднем по $2,2 \pm 0,44$ экз. фасциол. Экстенсивность составила 98,8%. При вскрытии овец 2 и 3-й групп после дачи супрамолекулярного комплекса в дозах соответственно 4,0 и 5,0 мг/кг фасциол не обнаружили. Эффективность препарата составила 100 %. В овец четвертой группы после введения смеси субстанций албендазола и триклабендазола в дозе 4,0 мг/кг в 5 раз уменьшенной терапевтической дозе обнаружено в среднем $13,8 \pm 2,76$ экз. фасциол. Эффективность составила 26,8%.

Таблица 1

Эффективность супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах овец (копроовоскопия, «критический тест»)

Гельминтоз	Число овец в группе	Среднее число яиц гельминтов в 1 г фекалий		Процент снижения числа яиц в фекалиях	ЭЭ, %
		до лечения	после лечения		
Группа 1 (супрамолекулярный комплекс в дозе 2,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	27,9±1,86	5,1±0,51	87,1	0
Нематодозы		88,7±5,91	15,2±1,01	82,9	0
Группа 2 (супрамолекулярный комплекс в дозе 4,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	27,1±1,81	0	100	100
Нематодозы		82,8±5,52	0	100	100
Группа 3 (супрамолекулярный комплекс в дозе 5,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	28,7±1,91	0	100	100
Нематодозы		86,0±5,73	0	100	100
Группа 4 (смесь албендазола и триклабендазола в дозе 4,0 мг/кг)					
Фасциолёз	15	23,6±1,57	18,4±1,84	22,0	0
Нематодозы		82,0±5,47	61,9±4,13	24,5	0

Таблица 2

Эффективность супрамолекулярного комплекса албендазола и триклабендазола при фасциолёзе овец по данным убоя и гельминтологического вскрытия печени

Группа овец	Число овец в группе	Доза, мг/кг	Среднее число фасциол, экз.	ИЭ, %	ЭЭ, %
1 подопытная	5	2,0	2,2± 0,44	98,8	20,0
2 подопытная	5	4,0	0	100	100
3 подопытная	5	5,0	0	100	100
4 подопытная	5	4,0	13,8± 2,76	26,8	0
5 контрольная	5	–	18,8± 3,76	0	0

Гельминтологическое вскрытие пищеварительных трактов, просеивание содержимого и отбор матриц подопытных и контрольной групп овец для определения эффективности препаратов при нематодозах не проводили из-за отсутствия технической возможности в хозяйствах, ограничились копроовоскопическими исследованиями.

Заключение

Испытание эффективности супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при одновременном инвазировании фасциолами и нематодами пищеварительного тракта овец в дозе 4,0 мг/кг по ДВ (40 мг/кг по препарату) однократно перорально в форме водного раствора показало 100%-ную эффективность по данным копроовоскопии и убоя животных. Эта доза была наименьшей, при которой получена высокая эффективность и она принята нами как тера-

певтическая. Смесь субстанций албендазола и триклабендазола в той же дозе проявила слабую эффективность – соответственно 22,0 и 24,5%.

Таким образом, супрамолекулярный комплекс албендазола и триклабендазола высоко эффективен против фасциол и нематод пищеварительного тракта в 5 раз пониженной терапевтической дозе. Достоинством препарата является и тот факт, что содержащий в нём албендазол не обладает эмбриотропным действием.

Литература

- Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009. 406 с.
- 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 пре-

- паратов: матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2016. Вып. 17. С. 30–36.
3. *Архипов И. А., Мусаев М. Б.* Разработка новых лекарственных форм антигельминтиков и перспективы их применения // Матер. докл. Междунар. конф., посвящ. 80-летию Самарской НИВС. 2009. С. 22–25.
 4. *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.
 5. *Гаджиев И. М.* Влияние антигельминтиков ивермектина, албендазола и фенотиазина на эмбриогенез и генетические структуры животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук. М., 1985. 21 с.
 6. *Горохов В. В.* Эпизоотический процесс при фасциолезе и биологические основы регуляции численности моллюсков – промежуточных хозяев в профилактике гельминтозов: дис. ... д-ра биол. наук. 1986. 516 с.
 7. *Горохов В. В.* Прогноз эпизоотической ситуации в РФ по основным гельминтозам на 2014 год // Российский паразитологический журнал. 2014. № 2. С. 32–33.
 8. *Диденко П. П., Архипов И. А., Успенский А. В., Мусаев М. Б.* Способ получения растворимых комплексных препаратов из нерастворимых в воде субстанций лекарственных средств. Патент №2524652 // Бюл. № 21, 27.07.2014 г.
 9. *Коляда Е. Е.* Эпизоотология и терапия фасциолёза и дикроцелиоза крупного рогатого скота в Среднем Поволжье: автореф. дис. ... канд. вет. наук. М., 2004. 25 с.
 10. *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.
 11. *Мусаев М. Б.* Изыскание отечественных препаратов для терапии трематодозов животных и их антигельминтная и фармако-токсикологическая характеристика: дис. ... д-ра вет. наук. 2010. – 345 с.
 12. *Мусаев М. Б., Миленина М. В., Архипов И. А., Халиков С. С., Михайлицин Ф. С., Варламова А. И.* Эффективность супрамолекулярных комплексов триклабендазола с полимерными наполнителями при фасциолёзе // Российский паразитологический журнал. М., 2017. Т. 41, № 3. С. 271–276.
 13. *Мусаев М. Б., Миленина М. В., Джамалова А. З., Берсанова Х. И.* и др. Комиссионное испытание супрамолекулярного комплекса триклабендазола при фасциолёзе овец: матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». 2017. Вып. 18. С. 293–297.
 14. *Мусаев М. Б., Шумакович И. Е., Халиков М. С., Емельянова Н. Б., Кочетков П. П., Патюков Н. Е., Абрамов Е. В.* Сроки выведения остаточных количеств триклабендазола и его метаболитов в результате применения триклафасцида на овцах // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12, № 3. С. 67–75.
 15. *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». М., 2002. Вып. 3. С. 297–300.
 16. *Халиков С. С., Мусаев М. Б., Халиков М. С., Архипов И. А.* Применение механохимической технологии при создании эффективного препарата для лечения фасциолёза: матер. докл. междунар. науч. конф. «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения». Суздаль, 2018. С. 237–238.

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and administration. М., 2009; 406. (In Russ.)
2. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Polyakov N. A., Musaev M. B., Varlamova A. I., Sadov K. M., Limova Yu. V. Use of nano- and mechanochemical technology and address delivery for anthelmintic preparations: Materials of research and practice conference of All-Russian Helminthologists community of Russian Academy of Sciences “*The theory and practice of protection from parasitic diseases*”. М., 2016; 17: 30–36. (In Russ.)
3. Arkhipov I. A., Musayev M. B. Development of new dosage forms of anthelmintic preparations and the prospects for their use: materials of the reports of the International conference dedicated to the 80th anniversary of the Samara veterinary station of the scientific research (NIVS). 2009; 22–25. (In Russ.)
4. Atayev A. M. Ecological and epizootological analysis of fasciolosis of animals and improving of measures to combat the fasciolosis in the southeastern region of the North Caucasus: avtoref. dis. ... Phd. 1990; 40. (In Russ.)
5. Gadzhiyev I. M. The influence of anthelmintic preparations ivermectin, albendazole and

- phenothiazine on embryogenesis and genetic structures of animals: avtoref. dis. ... Phd. M., 1985; 21. (In Russ.)
6. Gorokhov V. V. Epizootic process in fasciolosis and biological basis for the regulation of the number of shell-fish – intermediate hosts – in the prevention of helminth infections: avtoref. dis. ... Phd. 1986; 516. (In Russ.)
 7. Gorokhov V. V. The prognosis of the epizootic situation in the Russian Federation on the main helminthic infections for 2014. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology*. 2014; 2: 32–33. (In Russ.)
 8. Didenko P. P., Arkhipov I. A., Uspensky A. V., Musaev M. B. A method for producing soluble complex preparations from non-water-soluble medicinal products. Patent number 2524652. Patent office journal. No. 21, 07.27.2014
 9. Kolyada E. E. Epizootology and therapy of fasciolosis and dicrocoeliosis of cattle in the Middle Volga region: avtoref. dis. ... Phd. M., 2004; 25. (In Russ.)
 10. Loshkareva V. V. Maritogony of trematodes in cattle and optimization of the timing of the use of anthelmintic preparations in the conditions of the Middle Pre-Urals: avtoref. dis. ... Phd. M., 2005; 25. (In Russ.)
 11. Musayev M. B. The survey of the locally produced drugs for treating trematodes in animals and their anthelmintic and pharmacotoxicological characteristics: avtoref. dis. ... Phd. 2010; 345. (In Russ.)
 12. Musayev M. B., Milenina M. V., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Mikhaylitsyn F. S., Varlamova A. I. Efficiency of supramolecular triclabendazole complexes with polymeric fillers during fasciolosis. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology*. M., 2017; 41(3): 271–276. (In Russ.)
 13. Musayev M. B., Milenina M. V., Dzhamalova A. Z., Bersanova Kh. I. et al. Commission test of the supramolecular of triclabendazole complex in treating fasciolosis in sheep: Materials of research and practice conference of All-Russian Helminthologists community of Russian Academy of Sciences “*The theory and practice of protection from parasitic diseases*”. M., 2017; 18: 293–297. (In Russ.)
 14. Musayev M. B., Shchumakov I. E., Khalikov M. S., Emelyanova N. B., Kochetkov P. P., Patyukov N. E., Abramov E. V. Time of the elimination of residual amounts of triclabendazole and its metabolites as a result of the use of triclabendazole in sheep. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian journal of parasitology*. M., 2018; 12(3): 67–75. (In Russ.)
 15. Safullin R. T. Economic reasons for parasitic diseases of cattle: Materials of research and practice conference of All-Russian Helminthologists community of Russian Academy of Sciences “*The theory and practice of protection from parasitic diseases*”. M., 2002; 3: 297–300. (In Russ.)
 16. Khalikov S. S., Musayev M. B., Khalikov M. S., Arkhipov I. A. The use of mechanochemical technology in the creation of an effective drug for the treatment of fasciolosis: materials of the reports of the international scientific conference “Kinetics and mechanism of crystallization. Crystallization and materials of the new generation. Suzdal, 2018; 237–238. (In Russ.)