

Научная статья

УДК 619:615.065

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-105-113>

Влияние супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверм-2,0% на постнатальное развитие потомства крыс

Виктория Владимировна Защепкина¹, Маулди Баудинович Мусаев²

^{1,2}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», Москва, Россия

¹zashepkinavv@gmail.com

²musaev@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0523-2308>

Аннотация

Цель исследований – выявление отдалённых последствий при многократном пероральном введении супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверм-2,0% на постнатальное развитие потомства крыс.

Материалы и методы. Исследования проводили на 16 белых беременных крысах, которых разделили на две подопытные и одну контрольную группы. Животные находились в стандартных условиях содержания и кормления. Супрамолекулярный комплекс ивермектина Аниверм-2,0% вводили беременным самкам крыс (n = 6) 1-й группы в форме суспензии с помощью внутривентрикулярного зонда ежедневно в течение 7 сут в дозе 15 мг/кг и 2-й группе - субстанцию ивермектина (n = 5) в дозе 8,25 мг/кг. Самкам контрольной (n = 5) группы вводили по 1 мл дистиллированной воды в течение опыта. Подопытных беременных самок оставляли до родов и далее в течение 45 сут наблюдали за развитием их потомства. После рождения крысят регистрировали: продолжительность беременности, размер помета, динамику прироста массы тела крысят в течение 21 сут, постнатальную гибель в течение первых 30 сут, соотношение числа самцов и самок в помете, сроки открытия глаз, прорезывания резцов, отлипания ушной раковины, появления шерстного покрова, опускания семенников, открытия влагалища. Затем нами была проведена оценка скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов потомства, полученного от опытных и контрольных групп, и эмоционально-двигательного поведения и способности к тонкой координации движений у потомства и тест «открытое поле-2» на 45-е сутки после рождения.

Результаты и обсуждение. Отрицательного воздействия супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверм-2,0% на параметры физиологического развития потомства крыс экспериментальных групп в течение 45 сут после рождения выявлено не было. Динамика их массы, параметры развития, формирование двигательных рефлексов в период вскармливания оставались в пределах нормы. Показатели развития сенсорно-двигательных рефлексов у крысят контрольной и опытных групп не имели статистически достоверных различий.

Ключевые слова: крысы, ивермектин, супрамолекулярный комплекс, Аниверм-2,0%, постнатальный период, эмоционально-двигательное поведение, рефлексы

Благодарности. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.), составляющей основу государственного задания № FGUG-2022-0012.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: *Зашчепкина В. В., Мусаев М. Б.* Влияние супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверм-2,0% на постнатальное развитие потомства крыс // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 1. С. 105–113.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-105-113>

© Защепкина В. В., Мусаев М. Б., 2023



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

Original article

Effect evaluation of supramolecular complex of ivermectin Aniverm-2.0% on postnatal development of rat offspring

Victoria V. Zashchepkina¹, Mauldi B. Musaev²

^{1,2}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” (VNIIP – FSC VIEV), Moscow, Russia

¹zashchepkinavv@gmail.com

²musaev@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0523-2308>

Abstract

The purpose of the research is to detect long-term effects of repeated oral administration of supramolecular complex of ivermectin Aniverm-2.0% on the postnatal development of rat offspring.

Materials and methods. The studies were conducted on 16 white pregnant rats that were divided into two experimental and one control groups. The animals were kept under standard conditions of keeping and feeding. The supramolecular complex of ivermectin Aniverm-2.0% was administered to pregnant female rats (n = 6) of group 1 in the form of a suspension using an intragastric tube daily for 7 days at a dose of 15 mg/kg, and group 2 was given the substance of ivermectin (n = 5) at a dose of 8.25 mg/kg. The control female rats (n = 5) were administered 1 mL of distilled water during the experiment. The experimental pregnant females were left until delivery, and then, the development of their offspring was monitored for 45 days. After rat pups were born, the following were recorded: pregnancy duration, litter size, dynamics of weight gain in the rat pups for 21 days, postnatal death during the first 30 days, the ratio of males and females in the litter, periods of eye opening, incisor eruption, detachment of the auricle, appearance of hair coat, descent of testicles, and opening of the vagina. Then we assessed the maturation rate of sensory-motor reflexes in the offspring obtained from the experimental and control groups, the emotional motor behavior and ability for fine coordination of movements in the offspring, and conducted the open field-2 test on day 45 after birth.

Results and discussion. No negative effect was detected for supramolecular complex of ivermectin Aniverm-2.0% on the parameters of physiological development of the offspring of the experimental rats within 45 days after birth. The dynamics of their mass, developmental parameters, and formation of motor reflexes during the feeding period remained within the normal values. Developmental indicators of sensory motor reflexes in the control and experimental rat pups had no statistically significant differences.

Keywords: rats, ivermectin, supramolecular complex, Aniverm-2.0%, postnatal period, emotional motor behavior, reflexes

Acknowledgements. The work was carried out within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030), which forms the basis of state task No. FGUG-2022-0012.

Financial transparency: none of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

There is no conflict of interests.

For citation: Zashchepkina V. V., Musaev M. B. Effect evaluation of supramolecular complex of ivermectin Aniverm-2.0% on postnatal development of rat offspring. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2023;17(1):105–113. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-105-113>

© Zashchepkina V. V., Musaev M. B., 2023

Введение

Разработанный нами супрамолекулярный комплекс ивермектина Аниверм-2,0% предназначен для лечения и профилактики паразитозов у неприрученных домашних и диких животных вольным скормливанием в смеси с концентрированными кормами.

Аниверм-2,0% представляет собой растворимый в воде твердодисперсный порошок, полученный с применением нано-механохимической технологии до образования частиц размером от 0,1 (70%) до 10 микрон, без вкуса, светло-бежевого цвета, с легка уловимым хвойным запахом [5, 9, 12].

При изучении субхронической токсичности Аниверма-2,0% на крысах, при пероральном введении препарата в течение 7 сут в дозе 15 мг/кг и субстанции ивермектина в дозе 8,25 мг/кг, такие биохимические показатели, как активность аспартатаминотрансферазы, содержание креатинина, активность лактатдегидрогеназы по сравнению с контролем оказались превышены в крови, хотя на 8-е сутки этих изменений не наблюдали. Это свидетельствует об отдаленном негативном последствии препарата на печень, почки и поджелудочную железу [6]. Эти данные и явились основанием для дальнейшего доклинического изучения влияния Аниверма-2,0% в постнатальном периоде жизни потомства крыс.

По параметрам острой пероральной и кожной токсичности Аниверм-2,0% относится к IV классу малотоксичных веществ со слабовыраженной кумуляцией, не обладает иммунотоксической и эмбриотропной активностью. Терапевтический индекс Аниверма-2,0% равен 115,8 [1, 2, 3, 7].

Аниверм-2,0% показал высокую активность против нематод пищеварительного тракта и личинок оводов лошадей в терапевтической дозе 0,2 мг/кг [8, 10].

Целью наших исследований было изучение влияния супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверма-2,0% на постнатальное развитие потомства крыс.

Материалы и методы

Исследования по изучению влияния супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверм-2,0% на постнатальное развитие

потомства крыс выполняли в соответствии с международными протоколами ИСН, ОЕСД, ЕАЭС и Российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных отечественным ГОСТ и Рекомендациями «ФГБУ НЦЭСМП».

Объектом исследования были лабораторные животные, которые содержались в виварии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986). Содержание животных соответствовало правилам надлежащей лабораторной практики, карантин длился 14 сут [4, 11].

К самкам крыс подсаживали на ночь самцов из соотношения 1♂ : 4♀. Обнаружение спермиев во влагалищном мазке самки на утро после подсадки самца считали первым днем беременности.

Было отобрано 16 здоровых белых беременных самок, которых разделили на две подопытные и контрольную группы; животные находились в стандартных условиях содержания и кормления.

Супрамолекулярный комплекс ивермектина Аниверм-2,0% вводили беременным самкам крыс 1-й группы (n = 6) в форме суспензии с помощью внутрижелудочного зонда ежедневно в течение 7 сут в дозе 1/20 от ЛД₅₀ и 2-й группы – субстанцию ивермектина (n = 5) в ЛД₅₀ или 15 и 8,25 мг/кг соответственно. Самкам контрольной (n = 5) группы вводили по 1 мл дистиллированной воды на протяжении того же периода. Подопытных беременных самок оставляли до родов и наблюдали, как протекала беременность и роды и далее в течение 45 сут следили за развитием их потомства.

После рождения крысят регистрировали: продолжительность беременности, размер помета, динамику прироста массы тела крысят в течение 21 сут, постнатальную гибель в течение 30 сут, соотношение числа самцов и самок в помете, сроки открытия глаз, прорезывания резцов, отлипания ушной раковины, появления шерстного покрова, опускания семенников, открытия влагалища. Также была проведена оценка скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов потом-

ства, полученного от опытных и контрольных групп.

Также оценивали эмоционально-двигательное поведение и способность к тонкой координации движений у потомства и тест «открытое поле-2» на 45-е сутки после рождения.

Результаты и обсуждение

Оценка влияния супрамолекулярного комплекса ивермектина на постнатальное раз-

витие потомства. Роды беременных крыс подопытных и контрольной групп прошли на 21-е сутки без осложнений; околоплодные воды были прозрачные, чистые.

Случаев гибели крысят в течение 45 сут после рождения зарегистрировано не было. Результаты оценки влияния супрамолекулярного комплекса ивермектина на постнатальное развитие потомства приведены в таблице 1.

Таблица 1 [Table 1]

Влияние Аниверма-2,0% и субстанции ивермектина на постнатальное развитие потомства
[Influence of Aniverm-2.0% and the substance of ivermectin on the postnatal development of offspring]

Параметр [Parameter]	Значение параметра [Parameter value]			
	доза Аниверма-2,0% по ДВ, мг/кг [dose of Aniverm-2.0% by AS, mg/kg]	доза субстанции ивермектина, мг/кг [dose of ivermectin substance, mg/kg]	контроль [control]	
	15	8,25		
Число родивших самок [Number of females giving birth]	5	6	5	
Размер помета [Litter size]	14,33±0,67	14,79±0,78	15,46±0,92	
Продолжительность беременности, сут [Duration of pregnancy, days]	21,00±0,21	21,00±0,21	21,00±0,22	
Соотношение самок/самцов, % [The ratio of females/males, %]	57/43	48/52	60/40	
Постнатальная гибель в течение первых 30 сут, % [Postnatal death during the first 30 days, %]	0	0	0	
Масса тела крысят, г [Body weight of rats, g]	при рождении[at birth]	4,21±0,03	4,23±0,04	4,35±0,02
	4 сут [after 4 days]	6,95±0,03	7,01±0,02	7,09±0,02
	7 сут [after 7 days]	9,13±0,05	9,21±0,05	9,25±0,05
	14 сут [after 14 days]	25,98±0,34	26,23±0,26	26,39±0,27
	21 сут [after 21 days]	43,23±1,40	44,12±1,33	43,56±1,38
Открытие глаз, сут [Eyes opening, days]	14,76±0,24	14,75±0,24	15,35±0,13	
Прорезывание резцов, сут [Eruption of incisors, days]	6,96±0,35	7,47±0,21	7,91±0,14	
Отлипание ушной раковины, сут [Detachment of the auricle, days]	2,00±0,07	2,16±0,10	2,00±0,06	
Появление шерстного покрова, сут [Appearance of coat, days]	5,35± 0,10	4,59±0,18	4,58±0,16	
Опускание семенников, сут [Descent of testicles, days]	24,80±0,21	25,67±0,22	24,78±0,29	
Открытие влагалища, сут [Opening of the vagina, days]	29,75±1,11	30,46±0,96	29,79±1,11	

Примечание. [Note]. * – различия статистически достоверны при сравнении с контролем [differences are statistically significant when compared with control] ($P \leq 0,05$)

Внешних аномалий развития у потомства крыс опытных и контрольной групп при рождении обнаружено не было. Масса тела крысят от самок опытных групп не отличалась от таковой контрольных.

Показатели физиологического развития потомства и динамика массы тела крысят на

протяжении 21 сут наблюдения находились в пределах статистически достоверных значений при сравнении с соответствующим контролем ($P \leq 0,05$). Гибели новорожденных крысят в период наблюдений не отмечено.

Оценка скорости созревания сенсорно-двигательных рефлексов у потомства в период

Таблица 2 [Table 2]

Изучение сроков созревания сенсорно-двигательных рефлексов крысят в период вскармливания
[Study of the rate of maturation of sensory-motor reflexes in rat pups during the feeding period]

Рефлекс [Reflex]	Срок созревания рефлекса у крысят разных групп [Reflex maturation period in rat pups of different groups]			
	контроль [control]	доза Аниверма-2,0% по ДВ [dose of Aniverm-2.0% by AS, mg/kg], 15 мг/кг	доза субстанции ивермектина [dose of ivermectin substance, mg/kg], 8,25 мг/кг	
1	2	3	4	
Переворачивание на плоскости, сут [Flipping on the plane, days]	7,86 ±0,25	8,00 ±0,18	7,98 ±0,09	
Отрицательный гемотаксис, сут [Negative hemotaxis, days]	7,23 ±0,27	7,55 ±0,29	7,87 ±0,28	
Избегание обрыва, сут [Break avoidance, days]	9,31±0,22	9,51±0,19	9,47±0,21	
Маятниковый рефлекс, сут [Pendulum reflex, days]	8,41±0,17	8,49±0,12	8,54±0,18	
Обонятельная реакция, сут [Olfactory reaction, days]	10,49±0,27	10,57±0,19	10,78±0,21	
Реакция на акустический стимул, сут [Response to acoustic stimulus, days]	13,89±0,26	13,78±0,23	13,92±0,28	
Зрачковый рефлекс, сут [Pupillary reflex, days]	14,87±0,31	14,89±0,29	14,75±0,34	
Избегание обрыва (вызванное визуальным стимулом), сут [Break avoidance (caused by visual stimulus), days]	14,85±0,27	14,87±0,32	14,83±0,30	
Мышечная сила, сут [Muscle strength, days]	16,00±0,02	16,87±0,23	16,93±0,21	
Удержание на горизонтальной веревочке, с [Retention on a horizontal string, s]	15,74±0,07	16,12±0,04	15,87±0,08	
<i>Тест «открытое поле» [Test «Open field»]</i>				
Поднимание головы и передних лап, сут [Raising the head and front paws, days]	8,64± 0,04	8,69± 0,05	8,81± 0,03	
Ползание, сут [Crawl, days]	9,89±0,16	10,21±0,10	10,54±0,11	
Опора на задние конечности, подъем всего тела, сут [Support on hind limbs, lifting of the whole body, days]	14,82±0,25	14,89±0,21	14,74±0,28	
Латентный период, с [Latent period, s]	15,72± 0,33	15,26±0,31	14,96±0,54	
Число свободных стоек [Number of free racks]	6,81±0,35	6,85±0,32	7,74±0,33	
Число пересеченных квадратов [Number of crossed squares]	62,79± 1,86	61,07±1,90	63,32±1,50	
Груминг: число [Grooming, number]	3,38±1,39	3,42±1,33	3,53± 1,11	
Прыжки, число [Jumps, number]	0,37±0,07	0,39±0,06	0,33±0,08	
Дефекация, число [Defecation, number]	1,80±0,26	1,71±0,35	2,22±0,16	
Число обнюхиваний [Number of sniffs]	4,7±0,43	5,37±0,39	5,29±0,35	
Возможные аномалии походки [Possible gait anomalies]	0	0	0	

Окончание таблицы 2 [End of table 2]

1	2	3	4
<i>Эмоционально-двигательное поведение и способность к тонкой координации движений [Emotional-motor behavior and the ability to finely coordinate movements]</i>			
Переворачивание в свободном падении, сут [Flipping in free fall, days]	19,28±0,18	18,77±0,26	19,15±0,22
Удержание на вращающемся цилиндре, сут [Retention on a rotating cylinder, days]	21,28±0,25	20,93±0,32	21,37±0,21
<i>Тест «открытое поле-2» [Test "open field-2"]</i>			
Число посещенных квадратов [Number of squares visited]	52,24±2,21	49,64±2,01	51,73±1,39
Число стоек [Number of racks]	7,92±0,18	8,22±0,11	8,65±0,15
Латентный период, с [Latent period, s]	10,43±0,71	11,78±0,61	11,35±0,65
Грумминг, число [Grooming, number]	2,32±0,11	1,87±0,22	2,12±0,25
Число обследованных отверстий [Number of holes examined]	11,66±0,12	10,14±0,09	9,92±0,13
Дефекация, число [Defecation, number]	2,17±0,22	2,05±0,34	2,87±0,20
Мочепускание [Urination]	4,24±0,36	3,47±0,21	4,19±0,38

Примечание. [Note]. * – различия статистически достоверны при сравнении с соответствующим контролем [differences are statistically significant when compared with the corresponding control], $P \leq 0,05$

вскармливания. При оценке скорости переворачивания на плоскости к 8-м суткам крысыта всех групп сразу возвращались в нормальное положение, а время, затраченное на переворот, не превышало 1–2 с.

При оценке на 6–8-е сутки жизни время разворота на 1800 (тест отрицательного геотаксиса) крысыта опытных и контрольной групп при помещении их на наклонную плоскость затрачивали 6–8 с на поворот туловища от наклона поверхности за счет перемещения передних лап.

При исследовании формирования рефлекса «избегание обрыва» на 6–10-е сутки было установлено, что в течение 12 с животные отползали от края, что свидетельствует о нормальном формировании рефлекса.

При изучении маятникового рефлекса на 6–9-е сутки после рождения крысыта всех групп совершали 10–16 изменений направления головы и туловища в течение 60 с.

В тесте обонятельной реакции на 10–11-е сутки жизни крысыта правильно определяли направление нахождения клетки с матерью. Расстояние составляло 6–8 см.

При создании акустического стимула (громкий хлопок) на 13–14-е сутки крысыта всех групп давали положительную реакцию в течение 0,5 с, что подтверждало резкое движение животного (определялось визуально).

Зрачковый рефлекс у крысыта опытных и контрольных групп был сформирован полностью на 15-е сутки. Исследования проводились с 14-х суток.

При тестировании мышечной силы на 15–17-е сутки, время удержания на сетке в течение не менее 15 с под углом 180 градусов было достигнуто всеми животными в контрольной группе к 16-м суткам, а животными опытных групп – к 17-м суткам.

Время удерживания на «горизонтальной веревочке» на 15-е сутки жизни крысыта опытных и контрольной групп достоверно не отличалось и составило 15–16 с.

На 8–9-е сутки после рождения у всех крысыта отмечали поднимание передних лап и головы (тест «открытое поле»), ползание у всех животных регистрировали на 9–11-е сутки.

Оценку возможности опоры на задние лапы проводили на 14–15-е сутки; длительность теста составила 3 мин. В результате число пересеченных квадратов, груминг, стойки, прыжки, воз-

можные аномалии походки, а также латентный период (время отсутствия движения) отмечали на 18–20-е сутки.

Результаты исследования, а также данные теста «открытое поле-2» на 45-е сутки после рождения приведены в таблице 2.

Двигательная активность крысят во всех группах имела схожий характер. Общее время отсутствия движения составило около 15 с в тесте «открытое поле», горизонтальная активность была выражена, число стоек в контрольной и опытных группах не имело достоверных различий.

В тесте «открытое поле-2» статистически значимых различий между крысятами контрольной и опытных групп также не наблюдали.

Заключение

Отрицательного воздействия супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверм-2,0% на параметры физиологического развития потомства опытных групп в течение 45 сут после рождения выявлено не было. Динамика их массы, параметры развития, формирование двигательных рефлексов в период вскармливания оставались в пределах нормы.

Таким образом, нами не установлено отрицательного влияния противопаразитарного супрамолекулярного комплекса ивермектина Аниверм-2,0% на потомство крыс в отдалённом постнатальном периоде.

Список источников

1. *Защепкина В. В., Мусаев М. Б., Халиков С. С.* Доклинические исследования твердой дисперсии ивермектина // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: сборник научных статей по материалам международной научной конференции. М., 2019. Вып. 20. С. 231-238.
2. *Защепкина В. В.* Изучение кумулятивных свойств супрамолекулярного комплекса ивермектина // Российский паразитологический журнал. М., 2019. Т. 13, № 4. С. 72-76. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-4-72-76>
3. *Защепкина В. В., Курочкина К. Г., Мусаев М. Б., Ильин М. М., Халиков С. С.* Иммунотоксические свойства супрамолекулярного комплекса ивермектина // Биофармацевтический журнал. 2021. Т.13, № 4. С. 29-33. <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-2-3-7>
4. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств, одобренные фармакологическим комитетом Минздрава России (протокол № 8 от 3 июля 1997 г.) и утвержденные Минздравом России 18 декабря 1997 г.
5. *Мусаев М. Б., Халиков С. С., Защепкина В. В., Архипов И. А., Емельянова Н. Б., Гадаев Х. Х., Вацаев Ш. В.* Противопаразитарное средство для лечения и профилактики животных вольным скармливанием // Бюл. ФИПС № 7. Патент № 2715432 28.02.2020 г.
6. *Мусаев М. Б., Защепкина В. В., Белова Е. Е., Халиков С. С.* Изучение субхронической токсичности супрамолекулярного комплекса ивермектина на крысах // Материалы докладов V Международной научной конференции «Агробизнес, экологический инжиниринг и биотехнологии». Современные проблемы биологии: от молекул до экосистем. 16-19 июня 2021 г. Красноярский государственный аграрный университет (Красноярск, Россия).
7. *Мусаев М. Б., Защепкина В. В., Халиков С. С., Джамалова А. З.* Влияние супрамолекулярного комплекса ивермектина 2%-ного в повышенных дозах на организм лошадей // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 2. С. 203–212. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-203-212>
8. *Мусаев М. Б., Защепкина В. В., Гадаев Х. Х., Шахбиев Х. Х.* Комиссионное испытание эффективности супрамолекулярного комплекса ивермектина при стронгилятозах пищеварительного тракта лошадей // Российский паразитологический журнал. 2021. Т. 15. № 2. С. 101–106. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-2-101-106>
9. *Мусаев М. Б., Защепкина В. В., Халиков С. С.* Противопаразитарный комплекс ивермектина для лечения лошадей табунного содержания при нематодозах пищеварительного тракта // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 2. С. 114–119. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-2-114-119>
10. *Мусаев М. Б., Защепкина В. В., Вацаев Ш. В., Джамалова А. З., Халиков С. С.* Эффективность супрамолекулярного комплекса ивермектина в условиях производства при нематодозах пищеварительного тракта лошадей табунного содержания // Сборник научных статей по материалам Международной научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». М., 2020. Вып.

21. С. 255-260. <https://doi.org/10.31016/978-5-9902341-5-4.2020.21.255-260>
11. Хабриев Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 501-514.
12. Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Метелева Е. С., Поляков Н. Э., Архипов И. А., Варламова А. И., Гламаздин И. И., Данилевская Н. В. Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе с полисахаридами // Химия в интересах устойчивого развития. 2015. Т. 23, № 5. С. 567-577.

Статья поступила в редакцию 12.08.2022; принята к публикации 10.02.2023

Об авторах:

Защепкина Виктория Владимировна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, аспирант, zashepkinavv@gmail.com

Мусаев Маулди Баудинович, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0002-0523-2308, musaev@vniigis.ru

Вклад соавторов:

Защепкина Виктория Владимировна – научно-исследовательская работа, анализ полученных результатов исследования, статистическая обработка полученных результатов.

Мусаев Маулди Баудинович – организация научно-исследовательской работы, анализ полученных результатов, подготовка статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

- Zashchepkina V. V., Musaev M. B., Khalikov S. S. Preclinical studies of ivermectin solid dispersion. «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»: sbornik nauchnykh statey po materialam mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii = "Theory and practice of parasitic disease control": collected research articles based on the proceedings of the International Scientific Conference. М., 2019; 20: 231-238. (In Russ.)
- Zashchepkina V. V. Study of the cumulative properties of the supramolecular complex of ivermectin. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (4): 72-76. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-4-72-76>
- Zashchepkina V. V., Kurochkina K. G., Musaev M. B., Plyn M. M., Khalikov S. S. Immunotoxic properties of the supramolecular complex of ivermectin. *Biofarmatsevticheskiy zhurnal = Biopharmaceutical Journal*. 2021; 13 (4): 29-33. (In Russ.) <https://doi.org/10.30906/2073-8099-2021-13-2-3-7>
- Guidelines for preclinical study of the reproductive toxicity of pharmacological agents as adopted by the Pharmacological Committee of the Russian Ministry of Healthcare (Protocol 8 dated July 3, 1997) and approved by the Russian Ministry of Healthcare on December 18, 1997.
- Musaev M. B., Khalikov S. S., Zashchepkina V. V., Arkhipov I. A., Emelyanova N. B., Gadaev Kh. Kh., Vatsaev Sh. V. Antiparasitic agent for treatment and prevention of diseases in free-fed animals. Bulletin 7 of the Federal Institute of Industrial Property. Patent 2715432 dated February 28, 2020.
- Musaev M. B., Zashchepkina V. V., Belova E. E., Khalikov S. S. Study of subchronic toxicity of the supramolecular complex of ivermectin in rats. *Proceedings of the V International Scientific Conference "Agribusiness, Environmental Engineering and Biotechnology". Current issues of biology: from molecules to ecosystems*. June 16-19, 2021, the Krasnoyarsk State Agrarian University (Krasnoyarsk, Russia).
- Musaev M. B., Zashchepkina V. V., Khalikov S. S., Dzhamalova A. Z. Effects of the 2% supramolecular complex of ivermectin in overdoses on horses. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16 (2): 203-212. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-203-212>
- Musaev M. B., Zashchepkina V. V., Gadayev Kh. Kh., Shakhbiyev Kh. Kh. Commission test of the efficacy

- of the supramolecular complex of ivermectin against gastrointestinal strongylatoses of horses. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2021; 15 (2): 101–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-2-101-106>
9. Musaev M. B., Zashchepkina V. V., Khalikov S. S. Antiparasitic Complex of Ivermectin for Treatment of Herd Horses at Gastrointestinal Nematodosis. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (2): 114–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-2-114-119>
10. Musaev M. B., Zashchepkina V. V., Vatsaev Sh. V., Dzhamalova A. Z., Khalikov S. S. The efficacy of the supramolecular complex of ivermectin under production conditions against gastrointestinal nematode infections of herd horses. "Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami": sbornik *nauchnykh statey po materialam Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii = "Theory and practice of parasitic disease control": collected research articles based on proceedings of the International Scientific Conference*. M., 2020; 21: 255–260. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/978-5-9902341-5-4.2020.21.255-260>
11. Khabriev R. U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M., 2005; 501–514. (In Russ.)
12. Khalikov S. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V., Meteleva E. S., Polyakov N. E., Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Glamazdin I. I., Danilevskaya N. V. Creation of anthelmintics of enhanced efficacy based on intermolecular complexes of active substances with water-soluble polymers including polysaccharides. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya = Chemistry for Sustainable Development*. 2015; 23 (5): 567–577. (In Russ.)

The article was submitted 12.08.2022; accepted for publication 10.02.2023

About the authors:

Zashchepkina Victoria V., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Postgraduate Student, zashepkinavv@gmail.com

Musaev Mauldi B., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Doctor of Veterinary Sciences, ORCID ID: 0000-0002-0523-2308, musaev@vniigis.ru

Contribution of co-authors:

Zashchepkina Victoria V. – research work, analysis of the obtained study results, statistical processing of the obtained results.

Musaev Mauldi B. – organization of research work, analysis of the obtained results, article preparation.

All authors have read and approved the final manuscript.