

Научная статья

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-1-112-118>

Оценка влияния супрамолекулярного комплекса фенбендазола на эмбриональное развитие

Анастасия Ивановна Варламова¹, Надежда Борисовна Емельянова²,
Иван Алексеевич Архипов³, Тамара Самуиловна Новик⁴,
Каринэ Гегамовна Курочкина⁵, Владислав Евгеньевич Абрамов⁶

¹⁻⁶Всероссийский 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. П. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

¹arsphoeb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

²emelyanova13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1920-0363>

³arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

⁴novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-2052>

⁵kar.kur.49@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2738-8853>

⁶53.net@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4902-5666>

Аннотация

Цель исследований: изучить эмбриотропное действие супрамолекулярного комплекса фенбендазола (СМКФ).

Материалы и методы. Опыт по оценке возможных эмбриотропных свойств проводили в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ на 40 белых крысах-самках и 20 самцах. Отобранных беременных самок разделили на три опытные и одну контрольную группы. СМКФ вводили внутривентрикулярно многократно на 1–6-е сутки эмбриогенеза (1 группа), на 7–14-е сутки (2 группа) и на 15–19-е сутки (3 группа) в трехкратной терапевтической дозе – 6,0 мг/кг по ДВ. Животные контрольной группы получали физиологический раствор с 1 по 19-е сутки беременности. На 20-е сутки беременности крыс подвергали эвтаназии. После лапаротомии извлекали матку с плодами, регистрировали число желтых тел, мест имплантации, число живых, мертвых и резорбированных плодов, определяли массу и диаметр плаценты. Эмбрионы осматривали, взвешивали, определяли краниокаудальные размеры, подсчитывали уровни общей эмбриональной, предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов. Плоды исследовали на наличие аномалий внутренних органов и изменений со стороны костной системы по методам J. G. Wilson (1965) и A. B. Dawson (1926), модифицированных в отделе эмбриологии ИЭМ АМН СССР.

Результаты и обсуждение. Установлено, что СМКФ в трехкратной терапевтической дозе 6,0 мг/кг по ДВ при введении в желудок на 1-6; 7-14 и 15-19-е сутки беременности не индуцирует токсическое воздействие на плод: показатели смертности, размеры и масса эмбрионов находились на уровне показателей контрольной группы животных. СМКФ не вызывал внешних и внутренних пороков развития.

Ключевые слова: супрамолекулярный комплекс, фенбендазол, поливинилпирролидон, эмбриотоксическое действие, тератогенное действие, плод, плацента, белые крысы

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

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Варламова А. И., Емельянова Н. Б., Архипов И. А., Новик Т. С., Курочкина К. Г., Абрамов В. Е. Оценка влияния супрамолекулярного комплекса фенбендазола на эмбриональное развитие // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 1. С. 112–118.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-1-112-118>

© Варламова А. И., Емельянова Н. Б., Архипов И. А., Новик Т. С., Курочкина К. Г., Абрамов В. Е., 2022



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

Original article

Evaluation of supramolecular complex of fenbendazole effect on embryonic development

Anastasiya I. Varlamova¹, Nadezhda B. Emelyanova², Ivan A. Arkhipov³, Tamara S. Novik⁴,
Karine G. Kurochkina⁵, Vladislav E. Abramov⁶

¹⁻⁶All-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”, Moscow, Russia

¹arsphoeb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

²emelyanova13@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1920-0363>

³arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

⁴novik.tamara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9317-2052>

⁵kar.kur.49@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2738-8853>

⁶53.net@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4902-5666>

Abstract

The purpose of the research is to study the embryotropic effect of supramolecular complex of fenbendazole (SMCF).

Materials and methods. The experiment to assess the embryotropic properties of SMCF was carried out on 40 white female and 20 male rats in accordance with the Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Pregnant female rats were divided into 3 experimental and one control groups. SMCF was administered intragastrically on the 1–6 days of embryogenesis (group 1); on the 7–14 days (group 2) and on the 15–19 days (group 3) in three times therapeutic dose – 6,0 mg/kg of active substance. The animals of the control group received saline from the first to the 19th days of pregnancy. Rats were euthanized on the 20th day of pregnancy. The uterus with fetuses was removed after laparotomy, the number of corpora lutea, implantation sites, the number of living, dead and resorbed fetuses were recorded, the weight and diameter of the placenta were determined. The embryos were examined, weighed, the cranio-caudal sizes were determined, the levels of total embryonic, preimplantation and postimplantation embryo death were calculated. The fetuses were examined for abnormalities of internal organs and changes in the skeletal system according to the methods of J. G. Wilson (1965) and A. B. Dawson (1926), modified in the department of embryology of the IEM of the USSR Academy of Medical Sciences.

Results and discussion. As a result, SMCF does not induce toxic effects on the fetus: mortality rates, size and weight of embryos were at the level of the control group in a threefold therapeutic dose 6,0 mg/kg at intragastric administration on the 1–6; 7–14 and 15–19 days of pregnancy. SMCF did not cause external and internal malformations.

Keywords: supramolecular complex, fenbendazole, polyvinylpyrrolidone, embryotoxic effect, teratogenic effect, fetus, placenta, white rats

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

There is no conflict of interests

For citation: Varlamova A. I., Emelyanova N. B., Arkhipov I. A., Novik T. S., Kurochkina K. G., Abramov V. E. Evaluation of supramolecular complex of fenbendazole effect on embryonic development. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16(1): 112–118. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-1-112-118>

© Varlamova A. I., Emelyanova N. B., Arkhipov I. A., Novik T. S., Kurochkina K. G., Abramov V. E., 2022

Введение

Супрамолекулярный комплекс фенбендазола (СМКФ) представляет собой аморфный порошок с содержанием 10 % фенбендазола и 90 % поливинилпирролидона (ПВП), подвергнутых механохимической обработке. СМКФ

рекомендован к применению при стронгилятозах пищеварительного тракта, диктиокаулезе, мониезиозе овец в дозе 20 мг/кг, трихоцефалезе – 40 мг/кг [2].

В организме животных многие бензимидазолы метаболизируются до сульфоксида и

сульфона. Учитывая многочисленные литературные данные о наличии у производных бензимидазолкарбаматов эмбриотропной и цитогенетической активности [3, 9, 12], токсикологическая оценка препарата включала в себя его тестирование на репродуктивную систему животных.

Материалы и методы

Эмбриотропное действие СМКФ оценивали с использованием общепринятых методик в виварии ВНИИП – филиале ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН [4–6, 10] в соответствии со всеми необходимыми нормами кормления и содержания животных [7, 8]. В опытах было использовано 40 белых беспородных крыс-самок массой 200–220 г и 20 самцов, которых содержали раздельно.

Для установления точного срока беременности к самкам массой 180–220 г, находящимся в стадии эструса и проэструса, подсаживали самцов массой 250–270 г, в соотношении 4 : 1. Первый день беременности крыс устанавливали при обнаружении сперматозоидов во влагалищных мазках.

Белым беспородным беременным крысам СМКФ вводили перорально на 1–6-е сутки эмбриогенеза (1 группа); на 7–14-е сутки (2 группа) и на 15–19-е сутки (3 группа) в трехкратной терапевтической дозе 6,0 мг/кг по ДВ. Контрольная группа животных была сформирована по принципу аналогов и получала физиологический раствор.

Животных убивали на 20-е сутки беременности методом декапитации. После лапаротомии извлекали матку и зародышей из плодместилиц и регистрировали число желтых тел беременности в обоих яичниках, мест имплантации, число живых, мертвых, уродливых и резорбированных плодов. Эмбрионы тщательно осматривали, взвешивали, определяли кранио-каудальные размеры, определяли массу и диаметр плаценты, подсчитывали уровни общей эмбриональной, предимплантационной и постимплантационной гибели эмбрионов. Плоды исследовали на наличие аномалий внутренних органов по методам J. G. Wilson (1965) и A. B. Dawson (1926), модифицированных в отделе эмбриологии ИЭМ АМН СССР [4, 5]. Для исследования по методу Доусона плоды 20-го дня развития фиксировали в 96%-ном спирте в

течение 7 сут, затем погружали в 1%-ный раствор КОН для просветления мягких тканей, после чего добавляли 1%-ный раствор ализарина для окрашивания окостеневших участков скелета в красно-фиолетовый цвет; через 3 суток переносили плоды в чистый раствор, состоящий из 150 мл глицерина, 800 мл дистиллированной воды и 10 г КОН для полного обесцвечивания мягких тканей и через 14 сут обезвоживали и исследовали костную систему, определяя длину закладок окостенения трубчатых костей (лопаточной, плечевой, локтевой, лучевой, бедренной, большой и малой берцовых). Для исследования по методу Вильсона плоды фиксировали в жидкости Буэна; через 2 недели проводили последовательные сагиттальные срезы бритвой.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по методу Стьюдента-Фишера с использованием программы Microsoft Excel 2007.

Результаты

Результаты оценки СМКФ на эмбриотоксическое и тератогенное действие приведены в таблице 1.

Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия СМКФ проводили с учетом воздействия препарата на критические периоды эмбриогенеза: доимплантационный период, период органогенеза и фетогенеза, которые являются наиболее чувствительными для установления тератогенной и эмбриотоксической активности антигельминтных препаратов.

Как показали результаты исследований, при введении СМКФ на 1–6-е сутки эмбриогенеза было отмечено, что общее состояние крыс, двигательная активность, потребление корма и воды, привесы массы тела соответствовали показателям животных контрольной группы. Уровни предимплантационной, постимплантационной и общей эмбриональной смертности были равны соответственно 9,27%, 2,34 и 12,72% против 9,30%, 2,09 и 10,04% в контроле (табл. 1, $P \geq 0,05$). При введении СМКФ на 7–14-е сутки и 15–19-е сутки данные показатели составили соответственно 10,24%; 2,13 и 11,16% и 9,70%; 1,34 и 10,78%.

Статистически достоверного изменения массы и размеров плодов на данном и на других сроках беременности отмечено не было.

Таблица 1 [Table 1]

Влияние СМКФ на эмбриогенез белых беспородных крыс в дозе 6,0 мг/кг по ДВ [Influence of SMCF on the embryogenesis of outbred rats at a dose of 6.0 mg/kg of AS]

Показатель [Indicator]	Сутки эмбриогенеза, в которые вводили препарат [Days of embryogenesis when the drug was administered]			Контрольная группа [Control group]
	1–6	7–14	15–19	
Число самок [Number of females]	10	10	10	10
Число живых плодов на одну самку [Number of live fetuses per female]	10,74±0,68	9,43±0,63	11,50±0,64	10,92±0,73
Предимплантационная гибель, % [Pre-implantation death, %]	9,27±3,17	10,24±3,96	9,70±3,41	9,30±3,02
Постимплантационная гибель, % [Post-implantation death, %]	2,34±0,94	2,13±0,97	1,34±0,93	2,09±1,96
Общая эмбриональная смертность, % [Total embryonic mortality, %]	12,72±3,43	11,16±3,12	10,78±3,24	10,04±3,36
Масса плода, г [Fetal weight, g]	2,67±0,31	2,78±0,04	2,80±0,34	2,69±0,23
Краниокаудальный размер плода, см [Cranio-caudal size of the fetus, cm]	2,90±0,08	2,93±0,07	2,89±0,06	2,94±0,06
Масса плаценты, г [Placenta weight, g]	0,72±0,04	0,75±0,05	0,70±0,04	0,71±0,05
Диаметр плаценты, см [Placenta diameter, cm]	1,47±0,09	1,50±0,06	1,46±0,05	1,48±0,04
Плодоплацентарный коэффициент, % [Fetoplacental coefficient, %]	26,96	26,97	25,00	26,39
Плоды с внешними и внутренними аномалиями развития, % [Fetus with external and internal developmental anomalies, %]	–	–	–	–

Примечание [Note]. P ≥ 0,05

Так, размер плодов в опытной группе при введении СМКФ в первый период эмбриогенеза составил 2,90±0,08, в контроле – 2,94±0,06 см. Масса плодов была равна 2,67±0,31, в контроле – 2,69±0,23 г (табл. 1, P ≥ 0,05). Размер и масса плаценты незначительно отличались в опытных и контрольных группах. Аналогичные результаты были получены по данным показателям на 7–14-е и 15–19-е сутки эмбриогенеза. Внешний осмотр плодов под бинокулярной лупой не выявил аномалий глаз, мозга, конечностей, позвоночника, хвоста и передней брюшной стенки.

При исследовании тератогенного эффекта препарата по методу Вильсона в модификации отдела эмбриологии НИИЭМ АМН СССР показано, что выраженных внешних и внутренних аномалий развития у плодов зарегистрировано не было. После анализа проведенных последовательных сагиттальных срезов не выявлено нарушений топографии и патологии сердца, легких, крупных сосудов, спинного мозга, органов брюшной полости, мочевыделительной и половой систем. Анатомические структуры нижней челюсти,

переднего отдела твердого нёба, носовой полости, глазных яблок и обонятельных луковиц, больших полушарий головного мозга, 4-го желудочка были без аномалий развития и симметрично расположены. Состояние костной системы было без изменений, о чем свидетельствуют данные, полученные по методу Даусона (табл. 2). Размеры зачатков плечевой, лопаточной, локтевой, лучевой, а также бедренной, большой и малой берцовых костей у опытных и контрольных плодов находились в пределах нормы.

Таким образом, СМКФ показал отсутствие эмбриотоксического эффекта при введении в три раза увеличенной терапевтической дозе 6,0 мг/кг по ДВ на разные сроки эмбриогенеза. Тератогенный эффект установлен не был.

Обсуждение

По сообщениям ряда ученых, бензимидазолкарбаматы, к которым относится фенбендазол, обладают эмбриотоксическим и тератогенным действием [3, 9]. Однако, фенбендазол не обладает подобным действием, о чем свидетельствуют опыты на белых крысах

Средние размеры зачатков костной системы у плодов после введения СМКФ в дозе 6,0 мг/кг по ДВ
в различные периоды эмбриогенеза

[The average size of the rudiments of the skeletal system in fetuses after SMCF administration
at a dose of 6.0 mg/kg of AS in different periods of embryogenesis]

Название кости [Bone]		Длина кости эмбрионов (мм) при введении препарата в периоды эмбриогенеза [The length of the bones of embryos (mm) after drug administration in different periods of embryogenesis]			Контроль [Control]
		1-6	7-14	15-19	
Плечевая [Brachial]	левая [left]	3,34±0,04	3,39±0,03	3,40±0,05	3,36±0,04
	правая [right]	3,32±0,07	3,36±0,04	3,40±0,06	3,34±0,08
Локтевая [Elbow]	левая [left]	3,32±0,06	3,34±0,05	3,36±0,07	3,38±0,04
	правая [right]	3,39±0,08	3,36±0,06	3,34±0,08	3,38±0,07
Лучевая [Radius]	левая [left]	2,93±0,04	2,94±0,04	2,90±0,05	2,94±0,04
	правая [right]	2,94±0,05	2,93±0,04	2,92±0,03	2,89±0,04
Бедренная [Femur]	левая [left]	2,68±0,04	2,69±0,06	2,70±0,04	2,69±0,05
	правая [right]	2,64±0,06	2,65±0,05	2,68±0,04	2,67±0,08
Большая берцовая [Great tibia]	левая [left]	3,05±0,08	3,02±0,04	3,04±0,05	3,05±0,05
	правая [right]	3,05±0,07	3,03±0,04	3,05±0,03	3,06±0,04
Малая берцовая [Small tibia]	левая [left]	2,96±0,04	3,02±0,04	2,99±0,03	3,01±0,05
	правая [right]	2,96±0,03	2,99±0,05	2,97±0,04	2,01±0,12
Лопатка [Shoulder blade]	левая [left]	3,49±0,08	3,53±0,07	3,54±0,08	3,52±0,06
	правая [right]	3,49±0,06	3,54±0,07	3,57±0,04	3,55±0,08

Примечание [Note]. Во всех случаях $P \geq 0,05$

и мышцах [12, 13], а также опыты, проведенные в производственных условиях на овцах, коровах, кобылах и свиноматках [16]. При пероральном введении фенбендазола в дозе 63 мг/кг крольчихам ежедневно с 7 по 19-е сутки беременности отмечали аборт одной из 10 маток, а у двух при вскрытии на 29-е сутки беременности обнаруживали имплантационные участки, что указывало на аборт или раннюю резорбцию [13].

Эмбриотоксичность фенбендазола и его производных $-SO$ и $-SO_2$ не проявилась в опытах на крысах [12]. Но SO – производное фенбендазола в дозе 15,75 мг/кг показало эмбриотоксическое действие. Не выявлено влияния фенбендазола в дозе 10 мг/кг на качество спермы быков и в дозе 20 мг/кг у жеребцов [15]. Повторные дозы фенбендазола в терапевтической и повышенных дозах не вызывали тератогенного действия на овцах, крупном рогатом скоте и лошадях; не оказывали влияние на организм новорожденных ягнят и телят и оплодотворяемость животных [11, 14].

Фенбендазол в составе вигисокса не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием при введении в желудок белым крысам

на 1–6-е, 7–17 и 15–19-е сутки беременности в трехкратной терапевтической дозе (180 мг/кг по ДВ); не оказывает отрицательного влияния на постнатальное развитие крыс, не проявляет антимиотического действия в популяции клеток костного мозга [1].

Наличие в супрамолекулярном комплексе водорастворимого полимера ПВП и полученных иных физико-химических свойств субстанции фенбендазола после совместной механохимической обработки требовало изучить возможное эмбриотоксическое действие СМКФ. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [11–16] и свидетельствуют об отсутствии эмбриотоксических и тератогенных свойств.

Список источников

1. Варламова А. И., Скира В. Н., Архипов И. А. Оценка вигисокса на эмбриотоксическое и тератогенное действие // «Актуальные проблемы развития ветеринарной науки»: материалы международной конференции. Самара, 2014. С. 72-74.
2. Варламова А. И. Методика по применению супрамолекулярного фенбендазола при гельминтозах жвачных животных // Российский

- паразитологический журнал. 2021. Т. 15. № 4. С. 57–60.
3. *Грушинская В. А.* Влияние бенацила на течение суктанности овец // Бюллетень Всесоюзного института гельминтологии. 1983. Вып. 33. С. 574.
 4. *Дыбан А. П., Баранов В. С., Акимова И. М.* Основные методические подходы к тестированию тератогенной активности химических веществ // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1970. № 10. С. 89–100.
 5. *Дыбан А. П., Пучков В. Ф., Чеботарь Н. А.* и др. Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармакологических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. М.: МЗ СССР, 1986. 21 с.
 6. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств // Ведомости Фармакологического Комитета. 1998. № 1. С. 13–20.
 7. Приказ МЗ СССР № 1179 от 10.10.1983 г. «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения».
 8. Приказ МЗ РФ 199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».
 9. *Рябова В. А., Лантева Л. А.* Эмбриотоксикологическое и тератогенное действие БМК на зародыши крыс // Бюллетень Всесоюзного института гельминтологии. 1981. Вып. 28. С. 56–60.
 10. *Хабриев Р. У.* Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. 832 с.
 11. *Becker W.* Assessment of residues after administration of Panacur. Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift. 1976; 89 (23): 453-456.
 12. *Delatour P., Richard Y.* The embryotoxic and antimetabolic properties of a series of benzimidazoles. Therapie. 1976; 31 (4): 505-515.
 13. *Düwel D.* Safety of fenbendazole in animals. Amer. J. Vet. Res. 1976; 36 (3): 104-107.
 14. *Düwel D.* Treatment of helminthiasis in ruminants – a review. Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift. 1981; 94 (19): 378-382.
 15. *Krause D., Reinhard H. J., Köhler W., Tiefenbach B.* Untersuchungen über die Wirkung des Anthelminthikums Fenbendazol auf die Spermaqualität von Besamungsbullen. Dtsch. tierärztl. Wschr. 1975; 82: 231–233.
 16. *Tiefenbach B.* Fenbendazole, a new anthelmintic for the treatment of gastrointestinal nematodes of domestic animals – experiences in field trials. Proceedings 3rd International Congress of Parasitology. Munich, 1974; 3: 1398–1399.

Статья поступила в редакцию 12.11.2021; принята к публикации 15.01.2022

Об авторах:

Варламова Анастасия Ивановна, 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» (ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН) (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0001-8364-5055, arsphoeb@mail.ru

Емельянова Надежда Борисовна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат биологических наук, ORCID ID: 0000-0003-1920-0363, emelyanova13@mail.ru

Архипов Иван Алексеевич, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-5165-0706, arkipovhelm@mail.ru

Новик Тамара Самуиловна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор биологических наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-9317-2052, novik.tamara@mail.ru

Курочкина Каринэ Гегамовна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0003-2738-8853, kar.kur.49@yandex.ru

Абрамов Владислав Евгеньевич, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-4902-5666, 53.net@mail.ru

Вклад соавторов:

Варламова А. И. – обзор и проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Надежда Б. Е. – научное руководство, развитие методологии, проведение исследований, подготовка статьи.

Архипов И. А. – научное руководство, разработка методологии, проведение исследований, критический анализ материалов, подготовка статьи.

Новик Т. С. – анализ и интерпретация полученных данных.

Курочкина К. Г. – проведение исследований, критический анализ материалов.

Абрамов В. Е. – анализ полученных результатов.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Varlamova A. I., Skira V. N., Arkhipov I. A. Evaluation of vigisox for embryotoxic and teratogenic effects. «Aktual'nyye problemy razvitiya veterinarnoy nauki»: materialy mezhdunarodnoy konferentsii = "Actual problems of the development of veterinary science": materials of the international conference. Samara, 2014; 72-74. (In Russ.)
2. Varlamova A. I. Methodology for application of supramolecular fenbendazole against helminthosis in ruminants. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2021; 15 (4): 57–60. (In Russ.)
3. Grushinskaya V. A. Influence of benacil on the course of pregnancy in sheep. *Byulleten' Vsesoyuznogo instituta gel'mintologii = Bulletin of the All-Union Institute of Helminthology*. 1983. 33: 574. (In Russ.)
4. Dyban A. P., Baranov V. S., Akimova I. M. Basic methodological approaches to testing the teratogenic activity of chemicals. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii = Archive of Anatomy, Histology and Embryology*. 1970; 10: 89–100. (In Russ.)
5. Dyban A. P., Puchkov V. F., Chebotar N. A. et al. Guidelines for the study of the embryotoxic action of pharmacological substances and their effect on reproductive function. Moscow, MZ USSR, 1986; 21. (In Russ.)
6. Guidelines for the preclinical study of the reproductive toxicity of pharmacological agents. *Vedomosti Farmakologicheskogo Komiteta = Bulletin of the Pharmacological Committee*. 1998; 1: 13–20. (In Russ.)
7. Order of the Ministry of Health of the USSR No. 1179 dated 10.10.1983 «On approval of the norms for the cost of feed for laboratory animals in health care institutions». (In Russ.)
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation 199n dated 04/01/2016 "On approval of the rules of good laboratory practice". (In Russ.)
9. Ryabova V. A., Lapteva L. A. Embryotoxicological and teratogenic effects of BMC on rat embryos. *Byulleten' Vsesoyuznogo instituta gel'mintologii = Bulletin of the All-Union Institute of Helminthology*. 1981; 28: 56-60. (In Russ.)
10. Khabriev R. U. Guidelines for the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow, Medicine, 2005; 832. (In Russ.)
11. Becker W. Assessment of residues after administration of Panacur. *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift*. 1976; 89 (23): 453-456.
12. Delatour P., Richard Y. The embryotoxic and antimetabolic properties of a series of benzimidazoles. *Therapie*. 1976; 31 (4): 505-515.
13. Düwel D. Safety of fenbendazole in animals. *Amer. J. Vet. Res.* 1976; 36 (3): 104-107.
14. Düwel D. Treatment of helminthiasis in ruminants – a review. *Berliner und Munchener tierarztliche Wochenschrift*. 1981; 94 (19): 378-382.
15. Krause D., Reinhard H. J., Köhler W., Tiefenbach B. Untersuchungen über die Wirkung des anthelminthikums fenbendazol auf die spermaqualität von besamungsbullen. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 1975; 82: 231–233.
16. Tiefenbach B. Fenbendazole, a new anthelminthic for the treatment of gastrointestinal nematodes of domestic animals – experiences in field trials. *Proceedings 3rd International Congress of Parasitology*. Munich, 1974; 3: 1398–1399.

The article was submitted 12.11.2021; accepted for publication 15.01.2022

About the authors:

Varlamova Anastasiya I., 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) (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Candidate of Veterinary Sciences, ORCID ID: 0000-0001-8364-5055, arspohob@mail.ru

Emelyanova Nadezhda B., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Candidate of Biological Sciences, ORCID ID: 0000-0003-1920-0363, emelyanova13@mail.ru

Arkhipov Ivan A., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, ORCID ID: 0000-0001-5165-0706, arkhipovhelm@mail.ru

Novik Tamara S., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Doctor of Biological Sciences, Professor, ORCID ID: 0000-0001-9317-2052, novik.tamara@mail.ru

Kurochkina Karine G., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Doctor of Veterinary Sciences, ORCID ID: 0000-0003-2738-8853, kar.kur.49@yandex.ru

Abramov Vladislav E., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russia, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, ORCID ID: 0000-0003-4902-5666, 53.net@mail.ru

Contribution of co-authors:

Varlamova A. I. – review and conduct of research, analysis and interpretation of the obtained data, preparation of the article.

Emelyanova N. B. – scientific management, development of methodology, research, preparation of the article.

Arkhipov I. A. – scientific management, development of methodology, research, critical analysis of materials, preparation of the article.

Novik T. S. – analysis and interpretation of the obtained data.

Kurochkina K. G. – conducting research, critical analysis of materials.

Abramov V. E. – analysis of the obtained results.

All authors have read and approved the final manuscript.