

DOI: 10.12731/2658-6649-2025-17-4-1489

EDN: LEOJRO

УДК 615.9:619.61



Научная статья

НОВЫЕ ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЕ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ФОРМЫ ФЕНБЕНДАЗОЛА: ОПРЕДЕЛЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НА БЕЛЫХ МЫШАХ

*О.В. Дёмкина, С.С. Халиков, М.С. Халиков,
М.М. Ильин, С.В. Карамушкина*

Аннотация

Обоснование. Разработка новых форм антигельминтных препаратов, таких как супрамолекулярные комплексы фенбендазола, является актуальной задачей в условиях роста резистентности паразитов к традиционным препаратам. Усовершенствование растворимости и биодоступности фенбендазола возможно с использованием технологии механохимической модификации субстанции полимерными веществами.

Цель – синтезировать и провести сравнительную оценку острой токсичности новых супрамолекулярных форм фенбендазола в эксперименте на белых мышах.

Материалы и методы. Механохимической модификацией субстанции фенбендазола (ФБЗ) с помощью полимерных веществ ПВП, арабиногалактана (АГ), экстракта солодки (ЭС) получены твердые дисперсии, которые обладают повышенной растворимостью. Исследование острой токсичности супрамолекулярных комплексов ФБЗ:ПВП:ЭС (10:45:45) и ФБЗ:ПВП:АГ (10:45:45) проводилось на белых мышах. Методами пробит-анализа определялись показатели ЛД₅₀. Для оценки токсичности использовались клинические наблюдения и патологоанатомическое вскрытие. Статистическая обработка данных проводилась с использованием AtteStat.

Результаты. Механохимической обработкой субстанции фенбендазола в присутствии полимерных веществ получены новые супрамолекулярные формы, которые обладают большей острой токсичностью по сравнению с чистым фенбендазолом. ЛД₅₀ для ФБЗ:ПВП:ЭС составила 43729,97 мг/кг, для ФБЗ:ПВП:АГ — 49997,07 мг/кг. Комплекс ФБЗ:ПВП:ЭС характеризуется более выра-

женными дозозависимыми эффектами, включая потерю аппетита, массу тела и неврологические симптомы, чем ФБЗ:ПВП:АГ. Максимальная летальность зафиксирована в группе, получавшей ФБЗ:ПВП:ЭС в дозе 20000 мг/кг (50%).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования супрамолекулярных форм фенбендазола для повышения антигельминтной эффективности. Однако повышенная токсичность требует дальнейшего изучения безопасности и оптимизации дозировок.

Ключевые слова: фенбендазол; полимерные вещества; механохимия; твердые дисперсии; острая токсичность; супрамолекулярные комплексы; антигельминтная активность

Для цитирования. Дёмкина, О. В., Халиков, С. С., Халиков, М. С., Ильин, М. М., & Карамушкина, С. В. (2025). Новые трехкомпонентные супрамолекулярные формы фенбендазола: определение сравнительной острой токсичности на белых мышах. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 17(4), 182-205. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2025-17-4-1489>

Original article

NEW THREE-COMPONENT SUPRAMOLECULAR FORMS OF FENBENDAZOLE: DETERMINATION OF COMPARATIVE ACUTE TOXICITY IN WHITE MICE

*O.V. Demkina, S.S. Khalikov, M.S. Khalikov,
M.M. Ilyin, S.V. Karamushkina*

Abstract

Background. The development of new forms of anthelmintic drugs, such as supramolecular complexes of fenbendazole, is a topical task in the conditions of increasing parasite resistance to traditional drugs. Improvement of the solubility and bioavailability of fenbendazole is possible by mechanochemical modification of the substance with polymeric substances.

Purpose. Synthesis and comparative evaluation of acute toxicity of new supramolecular forms of fenbendazole in an experiment on white mice.

Materials and methods. The technology of mechanochemical modification of fenbendazole substance (FBZ) with the help of polymeric substances - PVP, arabinoga-lactan (AG), liquorice extract (LE) - produced solid dispersions with increased solubility. The acute toxicity of the supramolecular complexes FBZ:PVP:LE (10:45:45) and FBZ:PVP:AG (10:45:45) was studied in white mice. LD₅₀ val-

ues were determined using probit analysis methods. Clinical observations and necropsy were used to assess toxicity. Statistical processing of the data was performed using AtteStat.

Results. New supramolecular forms with higher acute toxicity than pure fenbendazole were obtained by mechanochemical processing of fenbendazole in the presence of polymeric substances. The LD_{50} for FBZ:PVP: LE was 43729.97 mg/kg and for FBZ:PVP:AG - 49997.07 mg/kg. The FBZ:PVP: LE complex was characterised by more pronounced dose-dependent effects, including loss of appetite, body weight and neurological symptoms compared to FBZ:PVP:AG. The highest mortality was observed in the group receiving FBZ:PVP: LE at a dose of 20000 mg/kg (50%).

Conclusion. The obtained data indicate the promising use of supramolecular forms of fenbendazole to improve anthelmintic efficacy. However, increased toxicity requires further safety studies and dose optimization studies.

Keywords: fenbendazole; polymeric substances; mechanochemistry; solid dispersions; acute toxicity; supramolecular complexes; anthelmintic activity

For citation. Demkina, O. V., Khalikov, S. S., Khalikov, M. S., Ilyin, M. M., & Karamushkina, S. V. (2025). New three-component supramolecular forms of fenbendazole: determination of comparative acute toxicity in white mice. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 17(4), 182-205. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2025-17-4-1489>

Введение

Антигельминтики из класса бензимидазолов наиболее широко используются в ветеринарной практике. Препараты применяются как в базовой форме, так и в составе комплексных препаратов для лечения гельминтозов большинства сельскохозяйственных и мелких домашних животных. Но в связи с активным и продолжительным использованием во всем мире отмечаются признаки развития устойчивости гельминтов к препаратам этого класса [14]. Одним из способов достижения необходимой эффективности терапии является увеличение дозы препаратов и кратности введения, что еще больше усугубляет проблему резистентности [20].

Фенбендазол (ФБЗ) обладает широким спектром нематодоцидного и цестодоцидного действия, активен в отношении взрослых форм, личинок и яиц нематод ЖКТ и легких, а также цестод, паразитирующих у животных [21]. В связи с вышеизложенным, известно множество препаратов на основе ФБЗ, которые рекомендованы для применения в ветеринарной и гуманной медицине. Его действие основано на ингибировании полимеризации тубулина в микротрубочки, что приводит к нарушению цитоскелета

гельминтов. Однако низкая растворимость фенбендазола в воде и ограниченная биодоступность усложняют его эффективное применение [1]. Одним из направлений повышения эффективности бензимидазолов является разработка новых лекарственных форм без изменения химической структуры базового вещества с повышенной растворимостью и доступностью [22]. К альтернативным методам относится технология механохимической модификации лекарственных субстанций с помощью полимерных веществ [17]. Создание супрамолекулярных комплексов фенбендазола с различными наноструктурными носителями позволяет повысить растворимость и биодоступность фенбендазола [3]. Композиции с системами адресной доставки на основе полисахаридов, динатриевой соли глицирризиновой кислоты [5], наночастиц кремния [15], валеролактама [19] обладают высокой водорастворимостью и биодоступностью для тканей и клеток организма [2]. Это свойство комплексов даёт возможность снизить терапевтические дозы и сократить курс лечения [4].

Вещества, входящие в состав супрамолекулярных комплексов, обладают рядом химических и биологических особенностей. Поливинилпирролидон стабилизирует активные компоненты через водородные связи и гидрофобные взаимодействия. Экстракт солодки, содержащий глицирризиновую кислоту, обладает мембраностабилизирующими и противовоспалительными свойствами [18]. Арабиногалактан, как природный полисахарид, повышает биологическую доступность, снижает побочные эффекты и токсичность, является иммуномодулятором и обладает гастропротекторной активностью [10]. В синергии эти компоненты защищают фенбендазол от преждевременного разрушения, обеспечивают высокую растворимость в физиологических жидкостях и устойчивость к действию ферментов желудочно-кишечного тракта, что снижает потерю активного вещества [7].

Однако улучшение фармакокинетики сопровождается риском повышения токсичности из-за увеличенной системной экспозиции препарата. Исследования на лабораторных животных показали, что супрамолекулярные комплексы фенбендазола характеризуются более высокой токсичностью, чем базовое вещество. Токсичность дозы зависима и варьируется в зависимости от состава комплекса [6].

Для проведения исследований токсичности новых супрамолекулярных форм ФБЗ были получены его твердые дисперсии (ТД) методом механохимической модификации ФБЗ с помощью комбинации полимеров из поливинилпирролидона (ПВП), экстракта солодки (ЭС) и арабиногалакта-

на (АГ). Изучение острой пероральной токсичности экспериментальных ТД составов ФБЗ:ПВП:ЭС (10:45:45) и ФБЗ:ПВП:АГ (10:45:45) ранее не проводилось.

Цель исследования – синтез и сравнительная оценка острой токсичности супрамолекулярных комплексов ФБЗ с различными полимерными носителями в эксперименте на белых мышах. Исследование позволит выявить дозозависимость токсических проявлений, летальность, безопасные дозы и определить перспективы использования комплексов в ветеринарной практике.

Материалы и методы исследования

Объекты исследований. Объектами исследования были выбраны субстанция фенбендазола и следующие полимерные вещества:

- фенбендазол (ФБЗ) – 5-(фенилтио)-2-бензимидазолкарбамат, производства Changzhou Yabang Pharmaceuticals Co. Ltd (КНР);
- поливинилпирролидон – 1-этилпирролидин-2-он (ПВП) марки К-15 компании Boai NKY Pharmaceuticals Ltd. (КНР);
- полисахарид арабиногалактан (АГ) – марка «Левитол-арабиногалактан», ТУ 9325-008-70692152-08 компании АО «Аметис» (Россия);
- экстракт солодки (ЭС) – декларация соответствия TCN RU Д–RU.AF96.B.00958 производства ООО «Вистера» (Россия).

Твердые дисперсии (ТД) фенбендазола получали путем механообработки исходных компонентов, взятых в соответствующих весовых количествах, на валковой шаровой мельнице LE-101 с регулируемой энергонапряженностью [16]. Изменение растворимости полученных ТД фиксировали методом ВЭЖХ, суть которого заключается в определении содержания субстанции ФБЗ в аликвоте воды после 3-х часового растворения навески твердой дисперсии (около 500 мг) в 10 мл дистиллированной воды при перемешивания на магнитной мешалке Heidolph MR 3001 K (Германия). За критерий отбора композиций на испытания антигельминтной активности выбирали величину уличения растворимости субстанции.

Эксперимент по оценке острой токсичности пероральных супрамолекулярных комплексов (СМК) проводили с участием белых мышей на базе вивария Дальневосточного государственного аграрного университета. Условия содержания и кормления осуществлялись согласно Руководству по содержанию и уходу за лабораторными животными [11]. При проведении исследований на животных учитывали этические аспекты согласно Европейской Конвекцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или иных научных целей [8, 9].

Оценивали токсичные свойства двух трехкомпонентных супрамолекулярных комплексов фенбендазола составов ФБЗ:ПВП:ЭС (10:45:45) и ФБЗ:ПВП:АГ (10:45:45) с 10% содержания ФБЗ. В качестве положительного контрольного препарата выступал базовый 97% фенбендазол. Группа отрицательного контроля никаких препаратов не получала.

Дозы для тестирования были выбраны 5000, 10000, 15000 и 20000 мг/кг по комплексу или 500, 1000, 1500, 2000 мг/кг по активному веществу фенбендазола. Диапазон доз был выбран согласно руководству по доклиническому изучению новых фармакологических веществ [13]. Так же учитывались результаты других экспериментов по изучению острой токсичности супрамолекулярных комплексов фенбендазола [6]. Расчет дозировки препаратов производился исходя из среднего живого веса 20 г, так как разброс массы животных составлял не более 10%. Введение препаратов осуществлялось однократно внутрижелудочно с помощью атравматичного зонда. Из исследуемых препаратов готовилась суспензия с физиологическим раствором. Доза суспензии на одну мышь рассчитана в объеме 0,5 мл исходя из рекомендаций [12].

Дизайн эксперимента. Для проведения эксперимента были отобраны 130 белых мышей возрастом 4-5 недель, обоего пола, массой 19-21 г, которые затем были распределены на 13 групп по 10 голов. Экспериментальные и контрольные группы формировались методом стратифицированной рандомизации. Критерием выступала живая масса. Всех мышей взвесили и отобрали поровну самцов и самок с массой 19-21 г и разделили на страты: самцы и самки. Затем случайным образом распределили животных на 13 групп (n=10), состоящих из самцов и самок поровну. В итоге были сформированы два экспериментальных кластера (ФБЗ:ПВП:ЭС и ФБЗ:ПВП:АГ), один кластер положительного контроля (ФБЗ). В каждом кластере сформировали по четыре группы в зависимости от дозы фенбендазола по ДВ: 500, 1000, 1500, 2000 мг/кг. Дополнительно к раздельному содержанию и маркировке клеток, каждая мышь была пронумерована маркером на внутренней стороне уха. Группа отрицательного контроля состояла из 10 мышей (рис. 1).

Введение препаратов производилось в утренние часы после 12-часовой голодной диеты для максимального опорожнения желудка. Ввиду невозможности введения порошкообразной формы комплексов, они были суспендированы. Для приготовления суспензии для каждой группы испытуемых мышей отвешивали необходимую дозу препарата на аналитических весах. К навеске постепенно добавляли физиологический раствор и,

при постоянном помешивании, доводили объем суспензии до 5 мл. Далее приготовленную суспензию незамедлительно вводили с помощью зонда в желудок мышей. Мышь удерживали рукой, фиксируя голову и шею. Зонд через ротовую полость осторожно продвигали по пищеводу в желудок. Глубину введения контролировали расстоянием от носа до конца грудной клетки. После успешного введения на конец зонда прикрепляли шприц и медленно вводили рассчитанный объем препарата. После извлечения зонда проверяли общее состояние мышей для исключения признаков травмы или регургитации.

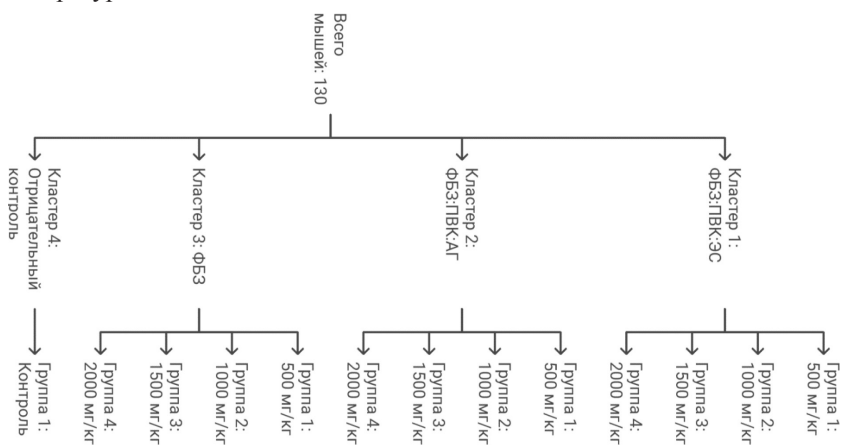


Рис. 1. Схема распределения животных по экспериментальным группам

В течении 14 дней после введения препаратов за животными велось наблюдение. Все параметры заносились в протокол наблюдения. Данные фиксировались в бумажной форме, затем переносились в таблицы Excel для упрощения дальнейшей обработки. Протокол наблюдений состоял из разделов идентификационной информации (кластер, группа, дата), общих параметров (пол, масса тела), клинических наблюдений (поведение, дыхание, состояние кожи, состояние слизистых оболочек, пищевое поведение, неврологические симптомы, смертность).

При гибели животного проводилось его патологоанатомическое вскрытие для оценки повреждений внутренних органов. Исследовалось наличие или отсутствие гиперемии стенок желудка и кишечника, несвернувшейся крови в предсердиях, кровоизлияний на поверхности печени и почек и других изменений внутренних органов.

При оценке дозозависимых эффектов пероральной токсичности корреляционную связь устанавливали с помощью критерия Пирсона. Статистически значимым различием считали значение $p\text{-value} < 0,05$. Расчет ЛД50 проводился по методу пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксона [23]. Статистические расчеты проводили в программе AtteStat.

Результаты

Данные увеличения растворимости фенбендазола (см. таблицу 1) в его экспериментальных ТД с полимерными веществами предполагали существенные изменения в биологических свойствах этих ТД, которые в воде образовывали стабильные суспензии.

Таблица 1.

Растворимость фенбендазола в экспериментальных образцах

№	Наименование образца, состав и условия получения	Растворимость	
		абсолютная, мг/л	увеличение
1	ФБЗ - исходная субстанция	0,10	-
2	ТД состава ФБЗ:ПВП:АГ = 10:45:45, после 2 ч м/о*	0,60	6,0
3	ТД состава ФБЗ:ПВП:ЭС = 10:45:45 после 1,5 ч м/о*	1,10	11,0

*-механохимическая обработка на мельнице LE-101

Перед приготовлением суспензии исследуемых препаратов были произведены необходимые расчеты, исходя их средней массы мыши 20 г. Необходимое количество препарата на группу животных взвешивалось на аналитических весах и затем готовилась суспензия требуемого объема (таблица 2).

Таблица 2.

Расчетные объемы исследуемых препаратов, мышь массой 20 г

Группа	Препарат, мг/кг	Фенбендазол по ДВ мг/кг	Общее количество препарата на группу, мг	Препарат, мг/гол	Фенбендазол по ДВ на мышь, мг	Общий объем суспензии на группу, мл	Объем суспензии на мышь, мл
Супрамолекулярные комплексы фенбендазола							
1	5000	500	1000	100	10	5	0,5
2	10000	1000	2000	200	20	5	0,5

3	15000	1500	3000	300	30	5	0,5
4	20000	2000	4000	400	40	5	0,5
Фенбендазол 97%							
1	10,31	500	103,1	100	10	5	0,5
2	20,62	1000	206,2	200	20	5	0,5
3	30,93	1500	309,3	300	30	5	0,5
4	41,24	2000	412,4	400	40	5	0,5

Отмечалась отличная смешиваемость супрамолекулярных комплексов с физиологическим раствором. Приготовленные суспензии для введения имели однородную, густую, мягкую консистенцию, без комочков и осадка. Суспензия, приготовленная и базового фенбендазола, визуально содержала взвесь нерастворенных крупинок. После внутрижелудочного введения необходимой дозы препаратов животные в экспериментальных группах и группе положительного контроля сохранили активность и подвижность, признаков травмирования и регургитации не наблюдалось.

После введения исследуемого комплекса мышам экспериментальных групп в течение дня проводились наблюдения каждые два часа. Каких-либо изменений в поведении животных в первые 12 часов наблюдений зафиксировано не было. В дальнейшем характерные признаки острой пероральной токсичности фиксировались только в двух группах: получивших дозу комплексов 15000 мг/кг и 20000 мг/кг.

Тестирование комплекса ФБЗ:ПВП:ЭС. На вторые сутки у большинства животных начали фиксировать снижение или отсутствие аппетита, угнетение, тремор. При ежедневном контрольном взвешивании животные, имеющие признаки острой пероральной токсичности, теряли в весе от 1 до 3 г. Летальные исходы были зафиксированы в группе, получившей СМК в дозе 20000 мг/кг (таблица 3).

Таблица 3.

Частота клинических проявлений острой пероральной токсичности комплекса ФБЗ:ПВП:ЭС 10% при различных дозах (n=40)

Признак	Проявление	Доза препарата, мг\кг			
		5000	10000	15000	20000
Аппетит	снижен	0	1	1	2
	отсутствует	0	0	1	6
Масса тела	потеря <10%	0	0	2	3
	потеря >10%	0	0	0	7

Активность	возбуждение	0	0	1	0
	угнетение	0	0	0	4
	летаргия	0	0	0	4
Нервно-мышечная реакция	тремор	0	0	0	2
	судороги	0	0	0	3
Поведение	пугливость	0	0	0	1
	апатия	0	0	0	6
Падеж		0	0	0	5

К концу вторых суток пала одна мышь, затем погибли по одной мыши на 3, 5, 7 и 13 дни наблюдений. Перед гибелью животные были апатичны, не реагировали на внешние раздражители, наблюдались судороги и тремор. Потеря массы тела у павших животных колебалась от 2 до 4 г. Из пяти павших животных было три самца и две самки. Каждое павшее животное подвергалось патологоанатомическому вскрытию. При исследовании органов отмечены следующие изменения: сердце дряблое, в камерах содержится несвернувшаяся кровь; легкие отечны; почки и печень с мелкоочечными единичными кровоизлияниями на поверхности; желудок без содержимого, слизистая оболочка гиперемирована, серозная бледно-серого цвета; тонкий кишечник отечен, единичные кровоизлияния на слизистой оболочке; брыжеечные сосуды кровенаполнены; сальник и внутренний жир инфильтрирован сосудами. Мышь, павшая на 13 день, не имела патологических изменений внутренних органов.

Тестирование комплекса ФБЗ:ПВП:АГ. Проявление острой пероральной токсичности в группах стали отмечать в начале вторых суток после введения препарата. Некоторые животные, получившие дозу препарата 15000 мг/кг были угнетены, пугливы и неохотно поедали привычный корм. В группе мышей, получивших дозу комплекса 20000 мг/кг, признаки острой токсичности были выражены ярче. Угнетение и снижение аппетита наблюдали у большинства животных в группе. Эти признаки наблюдали в течение 3 суток после применения комплекса, затем животные либо восстанавливали физиологические функции, либо погибали. Средняя потеря живой массы у животных с изменениями в приеме корма составила $2 \pm 0,21$ г. В группе, получившей СМК в дозе 20000 мг/кг, зафиксировано четыре летальных исхода. Два животных (самцы) пало на вторые сутки, два (самец и самка) – на 7-е сутки после введения препарата (таблица 4).

Таблица 4.

**Частота клинических проявлений острой пероральной токсичности
комплекса ФБЗ:ЛВП:АГ 10% при различных дозах (n=40)**

Признак	Проявление	Доза препарата, мг\кг			
		5000	10000	15000	20000
Аппетит	снижен	0	0	2	3
	отсутствует	0	0	0	3
Масса тела	потеря <10%	0	0	1	5
	потеря >10%	0	0	0	4
Активность	возбуждение	0	1	0	0
	угнетение	0	0	1	5
	летаргия	0	0	0	1
Нервно-мышечная реакция	тремор	0	0	0	2
	судороги	0	0	0	0
Поведение	пугливость	0	0	1	0
	апатия	0	0	0	6
Падеж		0	0	0	4

При патологоанатомическом вскрытии у всех павших животных были обнаружены изменения в органах грудной и брюшной полости. Сердечные камеры наполнены несвернувшейся кровью, легкие отечны, слизистая оболочка желудка и тонкого отдела кишечника гиперемирована, с единичными точечными кровоизлияниями, сосуды брыжейки наполнены кровью, жировая ткань брюшной полости инфильтрирована кровеносными сосудами, на поверхности печени и почек единичные точечные кровоизлияния.

Положительный контроль. Во время наблюдений в группах положительного контроля падежа животных не регистрировали. На вторые и третьи сутки в группе отмечали некоторое уменьшение аппетита и снижение активности у трех мышей, получившей дозу препарата 41,24 мг/кг. На четвертые сутки и далее до конца эксперимента данные симптомы не регистрировались. Колебания в живой массе животных в группе не превышало 10%.

Отрицательный контроль. Все животные в данной группе на протяжении 14 дней наблюдения сохраняли подвижность, нормальный аппетит, не проявляли агрессии, падежа не регистрировали.

Дозозависимость токсичности. На графиках представлены данные, характеризующие дозозависимость токсичности супрамолекулярных ком-

плексов фенбендазола (ФБЗ:ПВП:ЭС и ФБЗ:ПВП:АГ) при введении различных доз препаратов.

Для комплекса ФБЗ:ПВП:ЭС наблюдается четкая зависимость между увеличением дозы и частотой проявления токсических эффектов. При дозе 15 г/кг начинают фиксироваться клинические проявления токсичности, включая снижение аппетита (10% животных), потерю массы тела (20% животных с потерей до 10%), а также первые признаки неврологических нарушений. На максимальной дозе 20 г/кг у большинства животных отмечены снижение или полное отсутствие аппетита, значительная потеря массы тела (до 10% и более), а также выраженные неврологические симптомы, такие как летаргия, тремор и судороги. Летальные исходы зафиксированы у 50% животных данной группы (рис. 2).

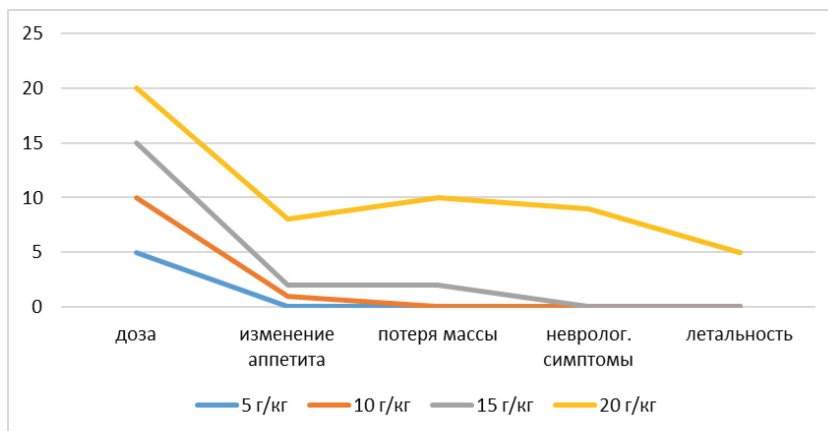


Рис. 2. Дозозависимость токсичности комплекса ФБЗ:ПВП:ЭС 10%

Для комплекса ФБЗ:ПВП:АГ токсические проявления также усиливаются с увеличением дозы, но отмечается менее выраженный характер эффектов по сравнению с ФБЗ:ПВП:ЭС. Клинические признаки токсичности начинают проявляться на дозе 15 г/кг, включая снижение аппетита и потерю массы тела у небольшого числа животных. На максимальной дозе 20 г/кг наблюдается увеличение частоты нарушений аппетита и массы тела, а также появление неврологических симптомов, таких как летаргия и тремор. Однако судороги в данной группе не зафиксированы. Летальные исходы отмечены у 40% животных, что ниже, чем у ФБЗ:ПВП:ЭС при аналогичной дозе (рис. 3).

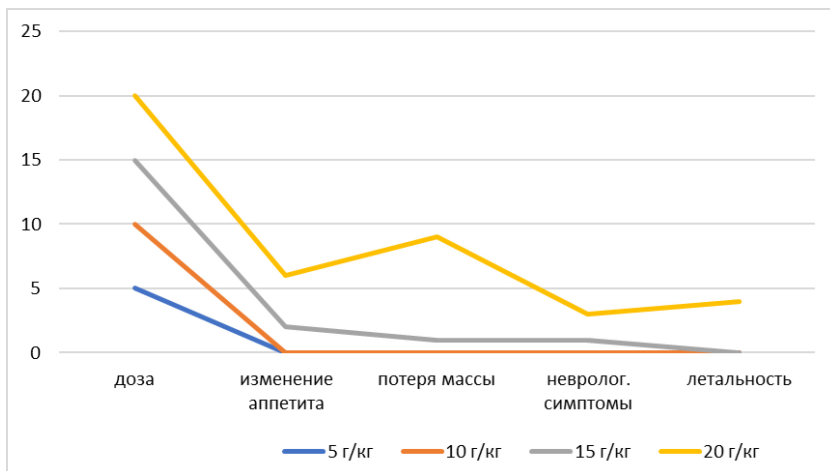


Рис. 3. Дозозависимость токсичности комплекса ФБЗ:ПВП:АГ 10%

Супрамолекулярные комплексы фенбендазола обладают большей токсичностью по сравнению с чистым фенбендазолом. Базовый фенбендазол в дозах до 40 мг/кг по ДВ не проявил токсических эффектов. У животных наблюдаются лишь незначительные изменения аппетита и массы тела, причем даже на высоких дозах неврологические симптомы отсутствовали, летальные случаи не зарегистрированы. Вероятно, это связано с его низкой растворимостью и ограниченным всасыванием в желудочно-кишечном тракте.

Для СМК (ФБЗ:ПВП:ЭС и ФБЗ:ПВП:АГ) характерны выраженные токсические проявления, включая снижение аппетита, значительную потерю массы тела и неврологические симптомы (летаргия, тремор, судороги). Эти эффекты становятся заметными на дозах ≥ 30 мг/кг по ДВ фенбендазола. Летальность ФБЗ:ПВП:ЭС достигает 50%, ФБЗ:ПВП:АГ – 40% при максимальной испытываемой дозе. СМК фенбендазола проявляют более высокую токсичность по сравнению с базовым веществом, что связано с улучшением растворимости и биодоступности действующего вещества.

Данные зависимостей признаков токсичности от введенной дозы препаратов обработаны статистически (таблица 5).

Все переменные демонстрируют положительные и сильные положительные связи с дозой препаратов. С увеличением дозы препаратов будут возрастать токсические эффекты. Но все полученные значения p -value

больше статистически значимых. Переменная «Снижение аппетита» в кластере ФБЗ:ПВП:АГ показывает наибольшую связь с дозой, с коэффициентом корреляции, близким к статистической значимости. Вероятно, с увеличением числа выборки и диапазона исследуемых доз корреляционные зависимости достигнут статистически значимых значений.

Таблица 5.

Корреляционная зависимость выраженности токсических проявлений от дозы СМК

СМК	Эффект	Коэффициент	Связь	P-значение
ФБЗ:ПВП:ЭС	снижение аппетита	0,887	положительная	0,113
	потеря массы	0,868	сильная положительная	0,132
	изменение активности	0,836	сильная положительная	0,164
	нервно-мышечные явления	0,775	положительная	0,225
	летальность	0,775	положительная	0,226
ФБЗ:ПВП:АГ	снижение аппетита	0,913	сильная положительная	0,087
	потеря массы	0,829	сильная положительная	0,171
	изменение активности	0,836	сильная положительная	0,164
	нервно-мышечные явления	0,775	положительная	0,225
	летальность	0,774	положительная	0,2254

ЛД₅₀ супрамолекулярных комплексов. Установлена ЛД₅₀ для супрамолекулярных комплексов методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксону. Расчетная доза ЛД₅₀ для комплекса ФБЗ:ПВП:ЭС составляет 43729,97 мг/кг, для комплекса ФБЗ:ПВП:АГ – 49997,07 мг/кг.

Обсуждение

Целью исследования была сравнительная оценка острой токсичности супрамолекулярных комплексов фенбендазола (ФБЗ:ПВП:ЭС и ФБЗ:ПВП:АГ) и чистого фенбендазола. Эксперимент проводился на белых мышах с анализом дозозависимости токсических эффектов, включая летальность, неврологические симптомы, потерю массы и изменение аппетита.

тата. Получены результаты высокой биологической значимости. Данные подтверждают гипотезу о том, что супрамолекулярные формы фенбендазола обладают улучшенной растворимостью и биодоступностью, что может приводить к увеличению токсичности. Это подтверждается дозозависимыми эффектами и снижением аппетита, потерей массы тела и неврологическими симптомами у животных. Острая токсичность супрамолекулярных комплексов фенбендазола превышает токсичность чистого фенбендазола. Максимальная летальность наблюдается в кластере ФБЗ:ПВП:ЭС при дозе по комплексу 20000 мг/кг или 2000 мг/кг по ДВ (50%). Комплекс ФБЗ:ПВП:ЭС продемонстрировал более высокую токсичность по сравнению с ФБЗ:ПВП:АГ при всех исследованных дозах. Летальность в кластере ФБЗ:ПВП:АГ составила 40% при максимальной дозе. ЛД₅₀ для обоих комплексов составила более 20000 мг/кг по препарату и более 2000 мг/кг по ДВ соответственно. Чистый фенбендазол в исследуемых дозах не вызывал летальных исходов, что подтверждает его низкую острую токсичность. Выявлена дозозависимая динамика токсических эффектов для супрамолекулярных комплексов, включая снижение аппетита, потерю массы и неврологические нарушения. Исследование имеет ряд ограничений. Минимальный объем выборки (n=10 на группу) снизил статистическую значимость анализа и требует осторожности при интерпретации результатов. Исследование ограничено оценкой острой токсичности. В перспективе дальнейших исследований необходимо увеличение объема выборки животных на каждую дозу испытуемого препарата для повышения достоверности статистических выводов, изучение хронической токсичности и кумулятивных эффектов супрамолекулярных комплексов фенбендазола. Результаты исследования подтверждают необходимость дальнейшего изучения безопасности супрамолекулярных комплексов фенбендазола для эффективного применения в условиях развивающейся резистентности гельминтов.

Заключение

Впервые получены твердые дисперсии фенбендазола следующих экспериментальных составов ФБЗ:ПВП:ЭС (10:45:45) и ФБЗ:ПВП:АГ (10:45:45), которые в воде образовывали супрамолекулярные комплексы с повышенной растворимостью. Установлено, что супрамолекулярные комплексы фенбендазола обладают большей острой токсичностью по сравнению с чистым фенбендазолом. Комплекс ФБЗ:ПВП:ЭС проявил более высокую токсичность по сравнению с ФБЗ:ПВП:АГ, включая большую ча-

стоту неврологических нарушений и летальность. Дозозависимые эффекты супрамолекулярных комплексов включали снижение аппетита, потерю массы тела и неврологические симптомы, которые наиболее выражены при дозах ≥ 1500 мг/кг по действующему веществу фенбендазола. ЛД₅₀ для ФБЗ:ПВП:ЭС составила 43729,97 мг/кг, для ФБЗ:ПВП:АГ – 49997,07 мг/кг. Полученные данные подтверждают перспективность супрамолекулярных форм фенбендазола для повышения эффективности антигельминтной терапии, но требуют дополнительных исследований для оценки безопасности и оптимизации дозирования.

Заключение комитета по этике. Исследование проведено в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях (ETS No123, Страсбург, 1986).

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-00277-24-00 при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Список литературы

1. Архипов, И. А. (2009). *Антигельминтики: фармакология и применение* (с. 47–55). Москва: РАСХН. ISBN: 978-5-85941-305-8. EDN: <https://elibrary.ru/QLTSHX>
2. Архипов, И. А., Варламова, А. И., Халиков, С. С., Садов, К. М., & Душкин, А. В. (2020). Влияние механохимической технологии на антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов фенбендазола с экстрактом солодки. *Российский паразитологический журнал*, 14(1), 70–74. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>. EDN: <https://elibrary.ru/DKQINK>
3. Варламова, А. И., Архипов, И. А., Халиков, С. С., & Садов, К. М. (2019). Эффективность фенбендазола на основе наноразмерной супрамолекулярной системы доставки с поливинилпирролидоном и диоктилсульфосукцинатом натрия при гельминтозах. *Российский паразитологический журнал*, 13(1), 56–63. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-1-56-63>. EDN: <https://elibrary.ru/IVVHJM>
4. Варламова, А. И., Лимова, Ю. В., Садов, К. М., Садова, А. К., Белова, Е. Е., Радионов, А. В., Халиков, С. С., Чистяченко, Ю. С., Душкин, А. В., Ски-

- ра, В. Н., & Архипов, И. А. (2016). Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах овец. *Российский паразитологический журнал*, (1), 76–81. <https://doi.org/10.12737/18364>. EDN: <https://elibrary.ru/VQVDSP>
5. Варламова, А. И., & Архипов, И. А. (2020). Биологическая активность фенбендазола на основе супрамолекулярной системы доставки с динатриевой солью глицирризиновой кислоты. *Сельскохозяйственная биология*, 55(4), 830–842. <https://doi.org/10.15389/agrobiology.2020.4.830rus>. EDN: <https://elibrary.ru/AICXPB>
 6. Варламова, А. И., & Архипов, И. А. (2020). Сравнительная острая токсичность супрамолекулярных комплексов фенбендазола с использованием разных полимеров для адресной доставки. *Российский паразитологический журнал*, 14(2), 83–87. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-2-83-87>. EDN: <https://elibrary.ru/CBLONP>
 7. Варламова, А. И., Мовсесян, С. О., Архипов, И. А., Халиков, С. С., Арисов, М. В., Кочетков, П. П., и др. (2020). Биологическая активность и особенности фармакокинетики фенбендазола на основе супрамолекулярной системы адресной доставки с экстрактом солодки и натрия диоктилсульфосукцинатом. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*, (6), 565–574. <https://doi.org/10.31857/S0002332920060132>. EDN: <https://elibrary.ru/GBPKFA>
 8. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986). Получено из: <https://base.garant.ru/4090914/> (дата обращения: 01.09.2024).
 9. Исакова, М. Н., Красноперов, А. С., Дроздова, Л. И., Шкуратова, И. А., & Хонина, Т. Г. (2023). Исследование хронической токсичности фармакологической композиции на основе бактериоцина-низина и глицеролатов кремния. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 15(4), 112–135. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2023-15-4-112-135>. EDN: <https://elibrary.ru/SRZSNT>
 10. Медведева, Е. Н., Бабкин, В. А., & Остроухова, Л. А. (2003). Арабиногалактан лиственницы — свойства и перспективы использования (обзор). *Химия растительного сырья*, (1), 27–37. EDN: <https://elibrary.ru/HYPXOB>
 11. ГОСТ 33216-2014. *Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами* (2016). Получено из: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=202426> (дата обращения: 02.09.2024).
 12. Рыбакова, А. В., Макарова, М. Н., Кухаренко, А. Е., Вичаре, А. С., & Рюффер, Ф.-Р. (2018). Существующие требования и подходы к дозированию

- лекарственных средств лабораторным животным. *Регулярные исследования и экспертиза лекарственных средств*, 8(4), 207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>. EDN: <https://elibrary.ru/MIBSDR>
13. Хабриев, Р. У. (2005). *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* (832 с.). ISBN: 5-225-04219-8. EDN: <https://elibrary.ru/QCIIOB>
14. Cai, E., Wu, R., Wu, Y., Gao, Y., Zhu, Y., & Li, J. (2024). A systematic review and meta-analysis on the current status of anthelmintic resistance in equine nematodes: a global perspective. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 257, 111600. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2023.111600>. EDN: <https://elibrary.ru/KPCCES>
15. Esfahani, M. K. M., Alavi, S. E., Cabot, P. J., Islam, N., Izake, E. L., Koohi, M., et al. (2021). PEGylated mesoporous silica nanoparticles (MCM-41): a promising carrier for the targeted delivery of fenbendazole into prostate cancer cells. *Pharmaceutics*, 13, 1605. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101605>. EDN: <https://elibrary.ru/IFDDTY>
16. Khalikov, S. S., Lokshin, B. V., Ilyin, M. M., Varlamova, A. I., Musaev, M. B., & Arhipov, A. I. (2019). Methods for obtaining solid dispersions of drugs and their properties. *Russian Chemical Bulletin*, 68(10), 1924–1932. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2648-3>. EDN: <https://elibrary.ru/GVFLDV>
17. Khalikov, S. S. (2021). Mechanochemical technology for regulation of the solubility of anthelmintic drugs by using polymers. *INEOS OPEN*, 4(2), 53–60. <https://doi.org/10.32931/io2108r>. EDN: <https://elibrary.ru/JOFSUX>
18. Lu, M., Wei, W., Xu, W., Polyakov, N. E., Dushkin, A. V., & Su, W. (2022). Preparation of DNC solid dispersion by a mechanochemical method with glycyrrhizic acid and polyvinylpyrrolidone to enhance bioavailability and activity. *Polymers*, 14(10), 2037. <https://doi.org/10.3390/polym14102037>. EDN: <https://elibrary.ru/WWQSPD>
19. Melian, M. E., Paredes, A. J., Munguía, B., Colobbio, M., Ramos, J. C., Teixeira, R., et al. (2020). Nanocrystals of novel valerolactam-fenbendazole hybrid with improved in vitro dissolution performance. *AAPS PharmSciTech*, 21, 1777. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01777-y>. EDN: <https://elibrary.ru/DIQUWF>
20. Nielsen, M. K. (2022). Anthelmintic resistance in equine nematodes: current status and emerging trends. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 20(September), 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2022.10.005>. EDN: <https://elibrary.ru/NNLLTJ>
21. Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2009). *Veterinary pharmacology and therapeutics* (9th ed., 1216 p.). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.

22. Sun, Y., Chen, D., Pan, Y., Qu, W., Hao, H., Wang, X., et al. (2019). Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. *Drug Delivery*, 26(1), 1206–1221. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1692968>. EDN: <https://elibrary.ru/ELCXZU>
23. Wiegand, H., & Finney, D. J. (1971). *Probit analysis* (3rd ed., XV, 333 pp.). Cambridge: Cambridge University Press. *Biometrical Journal*, 14(1), 72 (1972). <https://doi.org/10.1002/bimj.19720140111>

References

1. Arkhipov, I. A. (2009). *Anthelmintics: pharmacology and application* (pp. 47–55). Moscow: Russian Academy of Agricultural Sciences. ISBN: 978-5-85941-305-8. EDN: <https://elibrary.ru/QLTSHX>
2. Arkhipov, I. A., Varlamova, A. I., Khalikov, S. S., Sadov, K. M., & Dushkin, A. V. (2020). Effect of mechanochemical technology on the anthelmintic efficacy of supramolecular complexes of fenbendazole with licorice extract. *Russian Journal of Parasitology*, 14(1), 70–74. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>. EDN: <https://elibrary.ru/DKQINK>
3. Varlamova, A. I., Arkhipov, I. A., Khalikov, S. S., & Sadov, K. M. (2019). Efficacy of fenbendazole based on a nanoscale supramolecular delivery system with polyvinylpyrrolidone and sodium dioctyl sulfosuccinate against helminth infections. *Russian Journal of Parasitology*, 13(1), 56–63. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-1-56-63>. EDN: <https://elibrary.ru/IVVHJM>
4. Varlamova, A. I., Limova, Yu. V., Sadov, K. M., Sadova, A. K., Belova, E. E., Radionov, A. V., Khalikov, S. S., Chistichenko, Yu. S., Dushkin, A. V., Skira, V. N., & Arkhipov, I. A. (2016). Efficacy of a supramolecular complex of fenbendazole against nematodes in sheep. *Russian Journal of Parasitology*, (1), 76–81. <https://doi.org/10.12737/18364>. EDN: <https://elibrary.ru/VQVDSP>
5. Varlamova, A. I., & Arkhipov, I. A. (2020). Biological activity of fenbendazole based on a supramolecular delivery system with disodium salt of glycyrrhizic acid. *Agricultural Biology*, 55(4), 830–842. <https://doi.org/10.15389/agrobiol-ogy.2020.4.830rus>. EDN: <https://elibrary.ru/AICXPB>
6. Varlamova, A. I., & Arkhipov, I. A. (2020). Comparative acute toxicity of supramolecular complexes of fenbendazole using different polymers for targeted delivery. *Russian Journal of Parasitology*, 14(2), 83–87. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-2-83-87>. EDN: <https://elibrary.ru/CBLONP>
7. Varlamova, A. I., Movsesyan, S. O., Arkhipov, I. A., Khalikov, S. S., Arisov, M. V., Kochetkov, P. P., et al. (2020). Biological activity and pharmacokinetic features of fenbendazole based on a supramolecular targeted delivery system with licorice extract and sodium dioctyl sulfosuccinate. *Proceedings of*

- the Russian Academy of Sciences. Biological Series*, (6), 565–574. <https://doi.org/10.31857/S0002332920060132>. EDN: <https://elibrary.ru/GBPKFA>
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (1986). Retrieved from: <https://base.garant.ru/4090914/> (accessed: 01.09.2024).
 9. Isakova, M. N., Krasnoperov, A. S., Drozdova, L. I., Shkuratova, I. A., & Khonina, T. G. (2023). Study of chronic toxicity of a pharmacological composition based on bacteriocin nisin and silicon glycerolates. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 15(4), 112–135. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2023-15-4-112-135>. EDN: <https://elibrary.ru/SRZSNT>
 10. Medvedeva, E. N., Babkin, V. A., & Ostroukhova, L. A. (2003). Larch arabino-galactan — properties and prospects of use (review). *Chemistry of Plant Raw Material*, (1), 27–37. EDN: <https://elibrary.ru/HYPXOB>
 11. GOST 33216-2014. Guidelines for the care and maintenance of laboratory animals. Rules for the maintenance and care of laboratory rodents and rabbits (2016). Retrieved from: <https://protect.gost.ru/document.aspx?control=7&id=202426> (accessed: 02.09.2024).
 12. Rybakova, A. V., Makarova, M. N., Kukharensko, A. E., Vichare, A. S., & Rüffer, F. R. (2018). Current requirements and approaches to dosing of drugs in laboratory animals. *Regular Studies and Examination of Medicines*, 8(4), 207–217. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-207-217>. EDN: <https://elibrary.ru/MIBSDR>
 13. Khabriev, R. U. (2005). *Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances* (832 pp.). ISBN: 5-225-04219-8. EDN: <https://elibrary.ru/QCIIOB>
 14. Cai, E., Wu, R., Wu, Y., Gao, Y., Zhu, Y., & Li, J. (2024). A systematic review and meta-analysis on the current status of anthelmintic resistance in equine nematodes: a global perspective. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 257, 111600. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2023.111600>. EDN: <https://elibrary.ru/KPCCES>
 15. Esfahani, M. K. M., Alavi, S. E., Cabot, P. J., Islam, N., Izake, E. L., Koohi, M., et al. (2021). PEGylated mesoporous silica nanoparticles (MCM-41): a promising carrier for the targeted delivery of fenbendazole into prostate cancer cells. *Pharmaceutics*, 13, 1605. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101605>. EDN: <https://elibrary.ru/IFDDTY>
 16. Khalikov, S. S., Lokshin, B. V., Ilyin, M. M., Varlamova, A. I., Musaev, M. B., & Arhipov, A. I. (2019). Methods for obtaining solid dispersions of drugs and their properties. *Russian Chemical Bulletin*, 68(10), 1924–1932. <https://doi.org/10.1007/s11172-019-2648-3>. EDN: <https://elibrary.ru/GVFLDV>

17. Khalikov, S. S. (2021). Mechanochemical technology for regulation of the solubility of anthelmintic drugs by using polymers. *INEOS OPEN*, 4(2), 53–60. <https://doi.org/10.32931/io2108r>. EDN: <https://elibrary.ru/JOFSUX>
18. Lu, M., Wei, W., Xu, W., Polyakov, N. E., Dushkin, A. V., & Su, W. (2022). Preparation of DNC solid dispersion by a mechanochemical method with glycyrrhizic acid and polyvinylpyrrolidone to enhance bioavailability and activity. *Polymers*, 14(10), 2037. <https://doi.org/10.3390/polym14102037>. EDN: <https://elibrary.ru/WWQSPD>
19. Melian, M. E., Paredes, A. J., Munguía, B., Colobbio, M., Ramos, J. C., Teixeira, R., et al. (2020). Nanocrystals of novel valerolactam-fenbendazole hybrid with improved in vitro dissolution performance. *AAPS PharmSciTech*, 21, 1777. <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01777-y>. EDN: <https://elibrary.ru/DIQUWF>
20. Nielsen, M. K. (2022). Anthelmintic resistance in equine nematodes: current status and emerging trends. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 20(September), 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijpd-dr.2022.10.005>. EDN: <https://elibrary.ru/NNLLTJ>
21. Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2009). *Veterinary pharmacology and therapeutics* (9th ed., 1216 p.). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
22. Sun, Y., Chen, D., Pan, Y., Qu, W., Hao, H., Wang, X., et al. (2019). Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. *Drug Delivery*, 26(1), 1206–1221. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1692968>. EDN: <https://elibrary.ru/ELCXZU>
23. Wiegand, H., & Finney, D. J. (1971). *Probit analysis* (3rd ed., XV, 333 pp.). Cambridge: Cambridge University Press. *Biometrical Journal*, 14(1), 72 (1972). <https://doi.org/10.1002/bimj.19720140111>

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors contributed equally to this article.

ДАнные об авторах

Дёмкина Ольга Владимировна, кандидат ветеринарных наук, доцент кафедры ветеринарно-санитарной экспертизы, эпизоотологии и микробиологии

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный аграрный университет»

ул. Политехническая, 86, г. Благовещенск, 675005, Российская Федерация
demkina-olsen@mail.ru

Халиков Салават Самадович, д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных фторорганических соединений *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН*
ул. Вавилова, 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация
khalikov_ss@ineos.ac.ru

Халиков Марат Салаватович, научный сотрудник лаборатории физиологически активных фторорганических соединений *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН*
ул. Вавилова, 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация
marat1988@ineos.ac.ru

Ильин Михаил Михайлович, канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории стереохимии сорбционных процессов *Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН*
ул. Вавилова, 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация
kotosok@yandex.ru

Карамушкина Светлана Владимировна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии, этологии и биохимии *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Российский государственный аграрный университет – Московская сельскохозяйственная академия имени К.А. Тимирязева*
ул. Тимирязевская, 49, г. Москва, 127434, Российская Федерация
Sveta.vetmed@mail.ru

DATA ABOUT THE AUTHORS

Olga V. Demkina, Candidate of Veterinary Sciences, Associate Professor of the Department of Veterinary and Sanitary Examination, Epizootology and Microbiology

Far Eastern State Agrarian University
86, Polytechnicheskaya Str., Blagoveshchensk, 675005, Russian Federation
demkina-olsen@mail.ru
SPIN-code: 4628-1555
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9303-4100>
Researcher ID: KYP-3060-2024

Salavat S. Khalikov, Doctor of Engineering Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Physiologically Active Organofluorine Compounds
A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
28, Vavilov Str., Bldg. 1, Moscow, 119334, Russian Federation
khalikov_ss@ineos.ac.ru
SPIN-code: 8931-8242
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>
Researcher ID: T-2164-2018
Scopus Author ID: 57190865687

Marat S. Khalikov, Researcher of the Laboratory of Physiologically Active Organofluorine Compounds
A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
28, Vavilov Str., Bldg. 1, Moscow, 119334, Russian Federation
marat1988@ineos.ac.ru
SPIN-code: 1937-9902
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-5048>
Scopus Author ID: 602304510

Mikhail M. Ilyin, PhD in Chemistry, Research Associate at the Laboratory of Stereochemistry of Sorption Processes
A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
28, Vavilov Str., Bldg. 1, Moscow, 119334, Russian Federation
kotosok@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0214-8573>
Researcher ID: AAN-9022-2020
Scopus Author ID: 6602736683

Svetlana V. Karamushkina, Ph.D. in Biology, Associate Professor, Department of Physiology, Ethology and Biochemistry
*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
Russian State Agrarian University - K.A. Timiryazev Moscow Agricultural Academy*
49, Timiryazevskaya Str., Moscow, 127434, Russian Federation
Sveta.vetmed@mail.ru
SPIN-code: 4828-4148
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6485-7146>
ResearcherID: LIH-0675-2024

Поступила 25.12.2024

После рецензирования 01.02.2025

Принята 13.02.2025

Received 25.12.2024

Revised 01.02.2025

Accepted 13.02.2025