

- Union of Public Associations; Association of Oncologists of Russia.]. 2014; 26 p.
- Slavkovska K. Krvne pliny a acidobazicka rovnovaha; Kristuffek P a kol Funkcia dychania v laboratornej a klinickej praxi. Vidavatelstvo Osveta. 1982; 124-156.
  - Report Working Party European Community for Steel and Coal. Standardization of Lung Function Tests; official statement of European Respiratory Society. Eur Respir J. 1993; 16: 1-121.
  - Vinnera MG, Shutulko ML. Sharovidnye obrazovaniya legkih (klinika, diagnostika, lechenie) [Globular lung formations (clinic, diagnosis, treatment)]. Sverdlovsk: Sredne-ural'skoe knizhnoe izdatel'stvo [Sverdlovsk: Middle Urals book publishing house]. 1971; 305 p.

© В.К. Шорманов, Д.П. Щербаков, 2018

УДК 615.28.07

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).44-50

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЬБЕНДАЗОЛА В УСЛОВИЯХ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

**ШОРМАНОВ ВЛАДИМИР КАМБУЛАТОВИЧ**, ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-8872-0691](https://orcid.org/0000-0001-8872-0691); SCOPUS Author ID: 7004388265, докт. фарм. наук, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3, тел. 8(4712)58-13-23

**ЩЕРБАКОВ ДЕНИС ПАВЛОВИЧ**, заочный аспирант кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Курск, ул. К. Маркса, 3, тел. 8(4712)58-13-23, e-mail: D.Sherbakov90@yandex.ru

**Реферат.** Альбендазол является лекарственным противопаразитарным препаратом, преимущественно применяемым для борьбы с гельминтами, он широко используется в медицине и ветеринарии и имеет ряд побочных эффектов, таких как тератогенность, гематотоксичность, при длительном применении может вызвать серьезные диспептические расстройства. **Цель** – исследовать особенности определения альбендазола в условиях химико-токсикологического анализа. **Материал и методы.** Приготовлен ряд модельных смесей альбендазола (25 мг) с измельченной трупной печенью (25 г). Исследована возможность изолирования альбендазола методом простого настаивания из биологического материала различными органическими растворителями и водными растворами различных соединений. Для лучшего агента изолирующего альбендазола из биоматериала были выявлены оптимальные кратность и время изолирования, а также объем растворителя. Далее была выявлена зависимость полноты извлечения от величины содержания альбендазола в разных соотношениях. Изучен вариант дополнительной очистки от эндогенных веществ биологической матрицы хроматографией в стеклянной колонке с нормально-фазовым сорбентом. Для предварительного определения альбендазола в биоматериале предложен метод тонкослойной хроматографии, для подтверждающего анализа применены методы хромато-масс-спектрометрии и ультрафиолетовой спектрометрии для определения количественного содержания альбендазола. **Результаты и их обсуждение.** В качестве наилучшего агента, извлекающего альбендазол из модельных смесей, был выбран ацетон (степень извлечения 86,7%), количество агента должно превышать количество биоматериала в 2 раза (50 г, или 62,5 мл), настаивание проводилось дважды по 45 мин. Определены оптимальные системы для колоночной хроматографии [ацетондихлорметан (9,0:1,0), выход в 11–17 фракциях] и для тонкослойной хроматографии [ацетонитрил-толуол (7:3), Rf – 0,63±0,02]. Изучены особенности определения альбендазола методом газовой хроматографии с масс-селективным детектированием, а также методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра (аналитически важные точки наблюдались при 270 нм и 300 нм), который также был применен для количественного определения ( $A=0,004518002 \times C + 0,000770492$  – вид градуировочного графика). **Выводы.** Выявлены условия и разработана методика извлечения альбендазола из биологического материала ацетоном, дальнейшей очистки полученного изолята от соэкстрактивных соединений и определения количественного содержания аналита в этом изоляте методом ультрафиолетовой спектрофотометрии. Разработанная методика соответствует всем валидационным критериям и может использоваться в практическом анализе.

**Ключевые слова:** альбендазол, изолирование, очистка, идентификация и определение.

**Для ссылки:** Шорманов, В.К. Определение альбендазола в условиях химико-токсикологического анализа / В.К. Шорманов, Д.П. Щербаков // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 3. – С. 44–50.

**DOI:** 10.20969/VSKM.2018.11(3).44-50.

## ALBENDAZOL IDENTIFICATION IN TERMS OF CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS

**SHORMANOV VLADIMIR K.**, ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-8872-0691](https://orcid.org/0000-0001-8872-0691); SCOPUS Author ID: 7004388265, D. Pharm. Sci., professor of the Department of pharmaceutical, toxicological and analytical chemistry of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, K. Marx str., 3, tel. 8(4712) 58-13-23

**SHCHERBAKOV DENIS P.**, part-time postgraduate student of the Department of pharmaceutical, toxicological and analytical chemistry of Kursk State Medical University, Russia, Kursk, K. Marx str., 3, tel. 8(4712) 58-13-23, e-mail: D.Sherbakov90@yandex.ru

**Abstract.** Albendazole is an antiparasitic medication, mainly used to combat helminths. It is widely used in medicine and veterinary medicine and has a number of side effects such as teratogenicity, hematotoxicity and serious dyspeptic disorders in case of prolonged use. **Aim.** The features of albendazole identification have been studied in terms of

chemical-toxicological analysis. **Material and methods.** A number of model mixtures of albendazole (25 mg) with liver (25 g) have been prepared. A possibility of extracting albendazole from biological material with various solvents has been studied. Optimal multiplicity and isolation time, as well as volume, were found for the best agent extracting albendazole. Later, dependence of completeness of extraction on the value of the content of albendazole in different ratios was revealed. A type of additional purification by column chromatography was studied. Thin layer chromatography method is proposed in the biomaterial for preliminary albendazole identification, chromatographic mass spectrometry and ultraviolet spectrometry methods have been used for the confirmatory analysis, which we also used to determine the quantitative content of albendazole. **Results and discussion.** Acetone was chosen as the best agent for extracting albendazole from model mixtures (extraction degree 86,7%), the amount of the agent must massively exceed the amount of biomaterial by 2 times (50 g or 62,5 ml), the infusion was carried out twice for 45 min. Optimal systems were chosen for column chromatography (acetone-dichloromethane (9,0: 1,0), yield in 11–17 fractions) and for thin layer chromatography (acetonitrile-toluene (7:3),  $R_f = 0,63 \pm 0,02$ ). The features of albendazole identification by the method of gas chromatography with mass-selective detection, as well as the method of spectrophotometry in the ultraviolet region ( $A=0,004518002 \times C+0,000770492$  – type of calibration curve) have been studied. **Conclusion.** The conditions and the procedure for extracting albendazole from biological material by acetone have been determined. Further purification of the isolate obtained from the coextractive compounds and quantitative analysis of the analyte in this isolate by ultraviolet spectrophotometry has been developed. The developed methodology meets all validation criteria and can be used in practical analysis.

**Key words:** albendazole, isolation, purification, identification and definition.

**For reference:** Shormanov VK, Shcherbakov DP. Albendazole identification in terms of chemical-toxicological analysis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (3): 44–50. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).44-50.

**Введение.** Альбендазол ([5-(Пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] карбаминовой кислоты метиловый эфир) – беловатый или белый порошок. Растворим в диметилсульфоксиде, метановой кислоте, диметилформамиде, незначительно в простых спиртах (метанол, этанол, пропанол) и эфирах (диэтиловый эфир, диметиловый эфир, этилметиловый эфир), а также в алканах с разной степенью хлорированности (дихлорметан, трихлорметан, тетрахлорметан), практически нерастворим в воде, однако растворим в сильных кислотах и щелочах [1, 2].

Альбендазол применяется как противогельминтное лекарственное средство широкого спектра действия для людей и животных. Рассматриваемое соединение имеет целый ряд побочных эффектов на различные органы и системы теплокровных организмов, ЛД<sub>50</sub> для крыс составляет 1 500 мг/кг и 5 000 мг/кг для мышей при пероральном введении. Альбендазол вызывает серьезное гематотоксическое воздействие, чаще всего проявляющееся лейкоцитопенией. В клинических испытаниях тератогенности на кроликах было обнаружено, что при введении в дозе 30 мг на кг животного наблюдалась гибель в 33% случаев [2, 3]. Его недостаточная изученность и повсеместное применение, в том числе и в педиатрии, позволяет нам выбрать альбендазол как потенциальный объект исследования.

**Цель** – исследовать особенности определения альбендазола в условиях химико-токсикологического анализа.

**Материал и методы.** Объектом исследования явился альбендазол ([5-(Пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] карбаминовой кислоты метиловый эфир) фирмы «Sigma-Aldrich» (США), в котором содержание вещества, определенное методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), составляло не менее 98%. Исследована возможность изолирования альбендазола методом простого настаивания из биологического материала различными органическими растворителями и водными растворами различных

соединений. Для этого готовили модельные экспериментальные смеси: 25 грамм (г) биоматериала с 25 миллиграммами (мг) определяемого соединения, настаивали 90 мин в нормальных условиях. Затем каждую полученную смесь настаивали дважды по 45 мин с соответствующим растворителем в количестве 50 г (двукратно превышающем количество экспериментальной смеси). Полученный изолят освобождали от механических примесей фильтрованием и количественно хроматографировали методом токослойной хроматографии ( $R_f=0,63 \pm 0,02$ ) на пластинке «Сорбфил» с УФ-детекцией для очистки от примесей биологической матрицы. Участок с предполагаемым альбендазолом вырезали, помещали в 5 миллилитров (мл) диметилформамида. Определение содержания количества альбендазола проводили методом спектрофотометрии в УФ-области при максимальной точке поглощения (300 нм) в среде диметилформамида с использованием уравнения градуировочного графика, полученного нами. Для лучшего агента, изолирующего альбендазол из биоматериала, были выявлены оптимальные кратность и время изолирования, а также объем растворителя.

Далее была выявлена зависимость полноты извлечения от величины содержания альбендазола в разных соотношениях 1,25, 2,5, 5,0, 10,0, 25,0 и 50,0 мг в экспериментальных смесях с биологическим материалом (25 г). Вариантом дополнительной очистки от эндогенных веществ биологической матрицы, совместно извлекаемых с аналитом, была предложена колоночная хроматография в стеклянной колонке 490×11 миллиметра (мм) с 10 г нормально-фазового сорбента L 40–100 микрометра (мкм). В качестве элюэнта использовали смесь ацетондихлорметан (9,0:1,0), полученные фракции собирали по 2 мл, а идентификацию анализируемого соединения проводили методом тонкослойной хроматографии.

Для контроля чистоты эксперимента было проведено параллельное исследование 25 г трупной пече-

ни при оптимальных условиях, чтобы исключить возможное присутствие альбендазола в биоматериале. Для предварительного определения альбендазола в биоматериале предложен метод тонкослойной хроматографии, для подтверждающего анализа применены методы хромато-масс-спектрометрии и УФ-спектрометрии, также примененный нами для определения количественного содержания альбендазола [4, 5, 6].

**Результаты и их обсуждение.** Относительная ошибка при определении альбендазола методом спектрофотометрии в УФ-области составила 1,49% для среднего результата при  $n=6$  ( $p=0,95$ ). Сравнительные данные по исследованию изолирующей способности по извлечению альбендазола из экспериментальных смесей с биоматериалом 14 различных агентов представлены на рис. 1.

Из представленных данных можно сделать вывод, что оптимальным изолирующим альбендазол из биоматериала агентом является ацетон.

Данные по определению оптимальных условий изолирования альбендазола ацетоном представлены в табл. 1.

Полученные данные свидетельствуют, что оптимально альбендазол извлекается двукратным настаиванием в течение 90 мин (2 раза по 45 мин). Извлечение очищали от эндогенных веществ биологического материала хроматографией в колонке без применения дополнительного давления, выход анализа наблюдали в 11–17 фракциях.

Далее была изучена хроматографическая активность некоторых производных бензимидазола, полученные данные для оптимальных систем представлены в табл. 2.

Проведя логический анализ 51 системы для хроматографирования, подвижные фазы метиленхлоридацетона (8:2), изопропанол-метиленхлорида (8:2), можно рассмотреть в качестве альтернативы

для проведения хроматографии в тонком слое нормально-фазовый сорбент. В качестве оптимальной можно предложить систему подвижной фазы ацетонитрилтолуола (7:3), способную разделить все соединения.

Были изучены особенности поглощения альбендазолом электромагнитного излучения в среде диметилформамида в диапазоне 240–350 нм. Определены аналитически важные точки при 270 нм и 300 нм, для последней были измерены оптические плотности для различных концентраций (0,0001%, 0,0002%, 0,0005%, 0,001%, 0,0015% и 0,002%) и построен градуировочный график, уравнение которого имело вид:  $A = 0,004518002 \times C + 0,000770492$ , где  $A$  – оптическая плотность,  $C$  – количество анализа в исследуемом растворе, мкг/мл. Полученный градуировочный график линеен в интервале исследуемых концентраций. Коэффициент корреляции  $> 0,998$ . Наименьшая определяемая концентрация, обнаруживаемая данным методом исследования, –  $4,9 \times 10^{-7}$  г в 1 мл определяемого раствора.

**Методика определения альбендазола в биоматериале.** Модельные смеси в количестве 25 г настаивали с 50 г (62,5 мл) ацетона двукратно в течение 45 мин с периодическим помешиванием. Полученное извлечение объединяли и очищали от механических включений фильтрованием, далее его высушивали до сухого остатка при комнатной температуре. Полученное высушенное извлечение растворяли в смеси ацетондихлорметана (9:1) и очищали на колонке 490×11 мм с силикагелем L 40–100 мкм. В качестве элюэнта использовали смесь ацетондихлорметана (9,0:1,0), полученные 11–17 фракций объединяли и высушивали при комнатной температуре до сухого остатка, который растворяли в 10 мл диметилформамида. Далее 0,1 мл, 4 мл и 0,1 мл полученного раствора так-

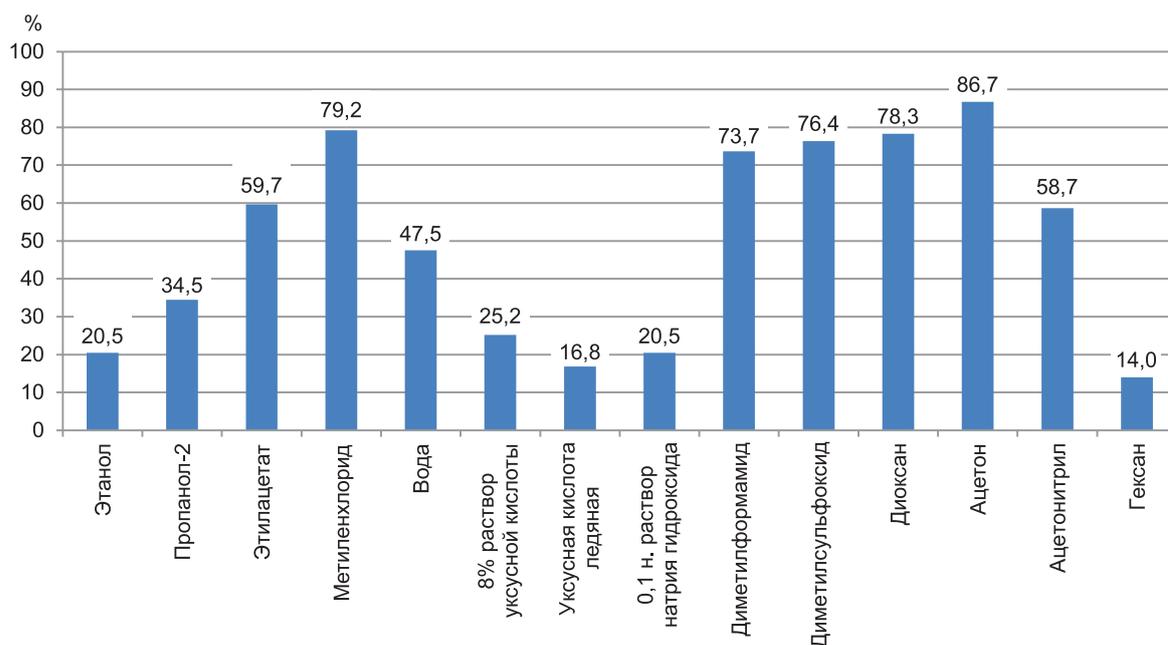


Рис. 1. Результаты сравнительного изолирования альбендазола из измельченной трупной печени

Таблица 1

Зависимость степени извлечения (R, %) альбендазола из биоматериала ацетоном от количественного соотношения биоматериала и изолирующего агента и от количества этапов настаивания (n=5)

Взято альбендазола, мг	Количество ацетона, г	Этапы настаивания	Найдено альбендазола	
			мг	%
25	25	1	9,92	39,68
		2	5,785	23,14
		1+2	15,595	62,38
		3	3,255	13,02
		1+2+3	18,74	74,96
		4	2,0575	8,23
		1+2+3+4	20,6875	82,75
25	50	1	15,13	60,52
		2	6,655	26,62
		1+2	21,675	86,7
		3	2,4225	9,69
		1+2+3	23,9875	95,95
		4	1,245	3,98
		1+2+3+4	25,1225	99,49
25	62,5	1	15,8	63,2
		2	6,3	25,2
		1+2	21,99	87,96
		3	2,2675	9,07
		1+2+3	24,1475	96,59
		4	0,8925	3,57
		1+2+3+4	24,93	99,72
25	75	1	16,115	64,46
		2	6,1225	24,49
		1+2	22,1275	88,51
		3	1,5625	6,25
		1+2+3	23,58	94,32
		4	0,825	3,3
		1+2+3+4	24,295	97,18
25	100	1	17,015	68,06
		2	5,32	21,28
		1+2	22,225	88,9
		3	1,35	5,4
		1+2+3	23,465	93,86
		4	0,4475	1,79
		1+2+3+4	23,8025	95,21

же высушивали до сухого остатка при комнатной температуре (образец № 1, 2 и 3 соответственно). Полученный образец № 1 наносили на пластинку ПТСХ-АФ-А-УФ «Сорбфил» после растворения в достаточном количестве этилацетата и хроматографировали в системе ацетонитрилтолуол (7:3), совместно со стандартом альбендазола как свидетелем детектировали в ультрафиолетовом (УФ) свете и определяли достоверность по величине  $R_f=0,63\pm 0,02$ . Выделенный остаток № 2 растворяли в 10 мл этилацетата, и 1 мл полученного раствора подвергали газовой хроматографии («Мазстро-7820») с последующим детектированием

Таблица 2

Результаты хроматографирования альбендазола и близких по структуре соединений в тонком слое нормально-фазового сорбента (пластины «Сорбфил» ПТСХ-АФ-А-УФ)

Повижная фаза (соотношение)	Ацетонметилхлорид (2:8)	Изопропанолметилхлорид (8:2)	Ацетонитрилтолуол (7:3)	
				Фронт
Фронт	мм	78	74	76
Мебендазол	мм	45	55	51
	Rf	0,577	0,743	0,671
	Rs	0,978	0,917	0,944
Альбендазол	мм	35	49	48
	Rf	0,449	0,662	0,632
	Rs	0,761	0,817	0,889
Тиобендазол	мм	20	44	43
	Rf	0,256	0,595	0,566
	Rs	0,435	0,733	0,796
Дибазол	мм	46	60	54
	Rf	0,59	0,811	0,711
БМК	мм	23	45	45
	Rf	0,295	0,608	0,592
	Rs	0,5	0,75	0,833
Фундазол	мм	73	64	68
	Rf	0,936	0,865	0,895
	Rs	1,587	1,067	1,259

масс-спектрометрией (Agilent technologies 5977). Хроматографирование проводилось на капиллярной колонке HP-5MS диаметром 0,25 мм и длиной 30 м. Начальная температура термостата – 100°C с изотермической выдержкой в течение 1 мин, с последующим температурным градиентом 35°C в 1 мин до 300°C с изотермической выдержкой при конечной температуре в течение 15 мин.

Анализ в режиме постоянного давления гелия марки «А». Температура испарителя – 270°C, устройства сопряжения с детектором – 280°C. Температура квадруполя – 150°C, источника ионов – 230°C. Пробу вводят в режиме без деления потока. Регистрация масс-спектров осуществлялась после задержки растворителя через 3 мин после ввода пробы. Время анализа – 16,7 мин. Ионизация электронным ударом с энергией электронов 70 эВ. Режим работы масс-селективного детектора – от 41 до 650 атомных масс. Полученные хроматографические пики с масс-спектрами сравнивали с библиотечными (библиотека масс-спектров NIST 2014, Mass Spectral Search Program Version 2.2) (рис. 2, 3).

Для подтверждения наличия содержания альбендазола в полученном извлечении после хроматографирования проводилось изучение поглощения его диметилформамидным раствором электромагнитного излучения в диапазоне 240–350 нм. Для этого после исследования методом тонкослойной хроматографии пятно альбендазола вырезали и элюировали диметилформамидом 5 мл в течение 15 мин. По характерной форме кривой спектра и положению аналитически важных точек

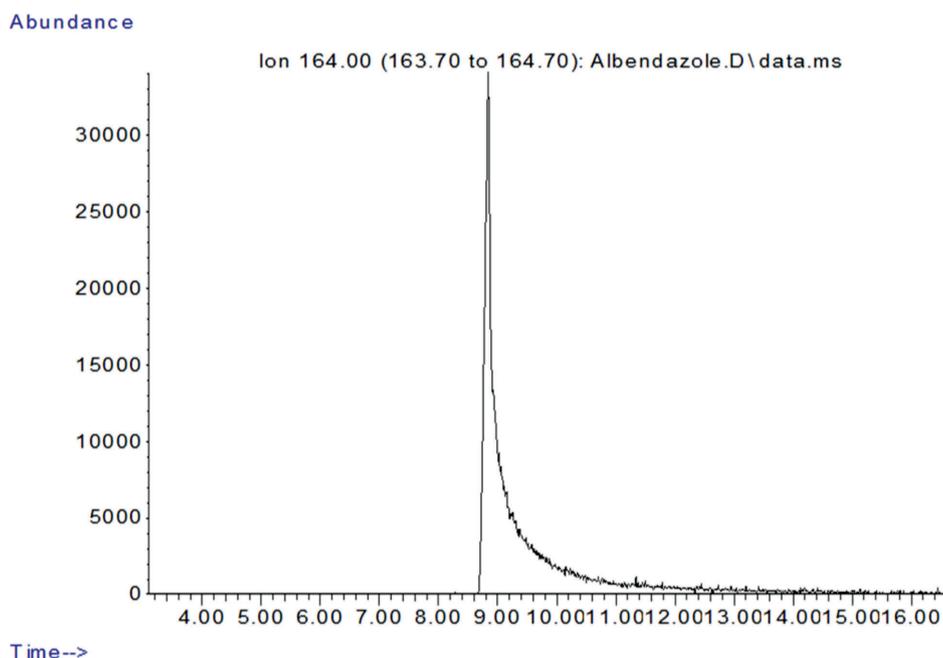


Рис. 2. Газожидкостная хроматограмма альбендазола

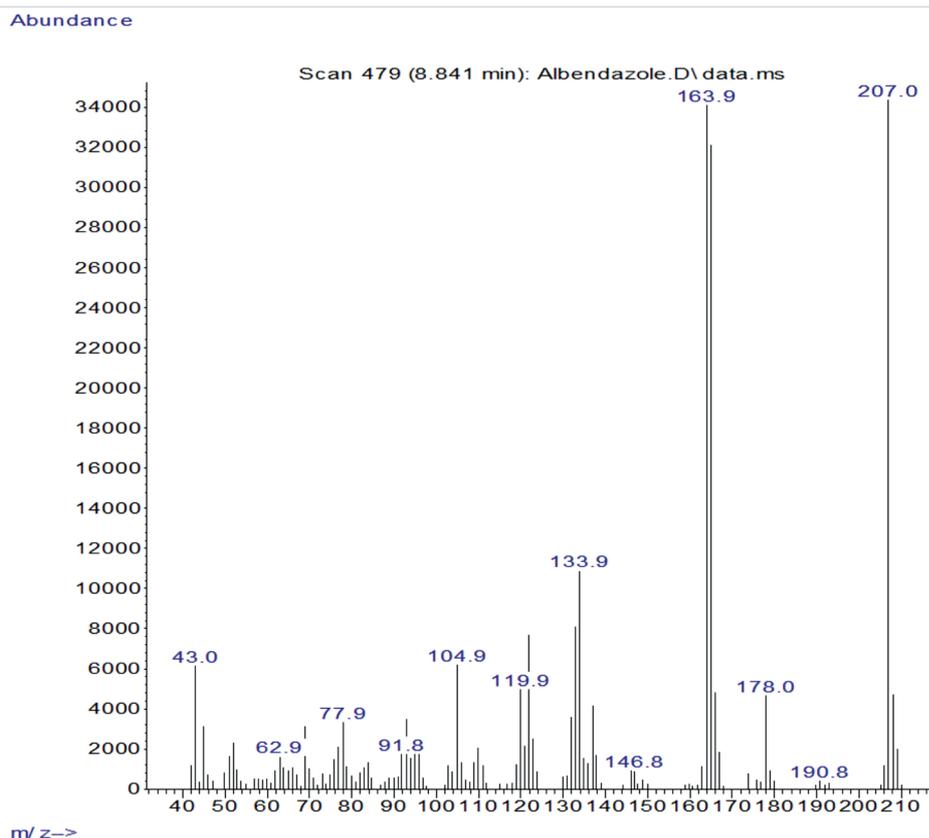


Рис. 3. Масс-спектр альбендазола

(270 нм и 300 нм) осуществляли подтверждающий анализ (рис. 4).

Оценку количественного содержания определяемого соединения осуществляли путем построения градуировочного графика по интенсивности электромагнитного поглощения при 300 нм, с учетом навески альбендазола в модельной смеси, изучали пределы обнаружения в биоматери-

але. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Как видно из полученных результатов, разработанная методика характеризуется достаточно высокой степенью извлечения альбендазола из ткани печени (84,56–87,69%) и крови (86,58–91,25%) при концентрации анализируемого вещества в биоматериале 0,005–0,2%. Открываемый минимум

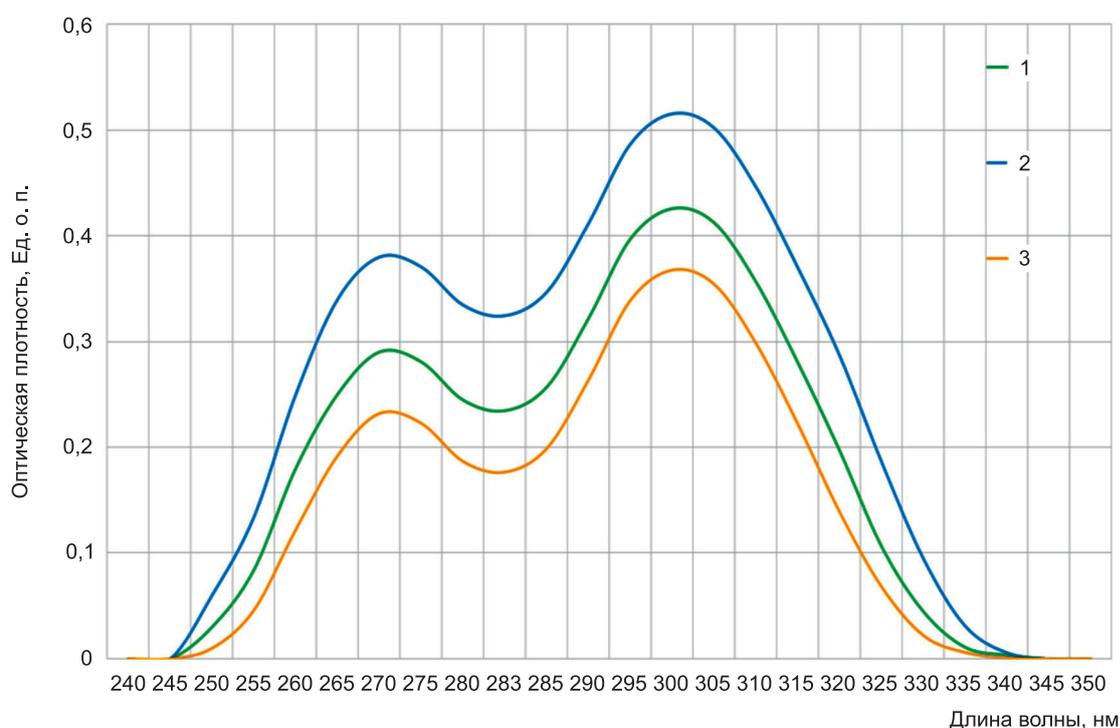


Рис. 4. УФ-спектры диметилформамидных растворов альбендазола: 1 – стандартного вещества (0,001% раствор); 2 – извлеченного из крови; 3 – извлеченного из ткани печени

Таблица 3

**Результаты количественного определения альбендазола в модельных смесях с биологическими объектами**

Биологический объект	Внесено альбендазола (мг в 25 г биологического объекта)	Найдено альбендазола, % (n=5; p=0,95)				
		$\bar{x}$	S	$S_r$	$S_x$	$\Delta\bar{x}$
Ткань печени	1,25	84,56	2,92	0,034	1,31	3,63
	2,5	85,83	2,37	0,027	1,06	2,94
	10,0	86,04	1,90	0,021	0,85	2,38
	25,0	86,69	1,73	0,019	0,77	2,15
	50,0	87,67	1,58	0,017	0,71	1,96
Кровь	1,25	86,58	2,48	0,028	1,11	3,09
	2,5	87,63	2,18	0,025	0,97	2,71
	10,0	89,16	1,84	0,021	0,82	2,29
	25,0	90,11	1,67	0,019	0,75	2,06
	50,0	91,25	1,51	0,017	0,68	1,88

альбендазола составляет в ткани печени и крови соответственно 0,28 и 0,22 мг в 100 г биологического объекта.

Представленная методика относительно проста, быстро выполнима и удовлетворяет критериям необходимой чувствительности, линейности, правильности и прецизионности.

**Выводы:**

1. Определены оптимальные условия и доказана возможность изолирования альбендазола из биологических тканей и жидкостей ацетоном.

2. Разработана методика определения альбендазола на основе настаивания биологического материала с ацетоном и последующей очистки полученного извлечения хроматографией низкого давления в колонке с нормально-фазовым сорбентом.

3. Предложены методы идентификации альбендазола в очищенных извлечениях на основе

различных методов ТСХ, ГХ-МС и спектрометрии в УФ-области. Для определения количественного содержания определяемого соединения построен градуировочный график.

4. Разработанная методика удовлетворяет критериям необходимой чувствительности, линейности, правильности и прецизионности.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Delatour P, Parish R, Gyurik J. Albendazole: a comparison of relay embryotoxicity with embryotoxicity of individual metabolites / P. Delatour, R. Parish, J. Gyurik // *Ann. Rech. Vet.* – 1981. – Vol. 12, № 2. – P.159–167.
2. Хромова, С.Н. Изучение острой токсичности микрокапсулированного альбендазола / С.Н. Хромова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: материалы докладов науч. конф. Всероссийского общества гельминтологов РАН. – 2006. – Вып. 7. – С.431–432.
3. Highly sensitive LC-MS/MS-ESI method for simultaneous quantitation of albendazole and ricobendazole in rat plasma and its application to a rat pharmacokinetic study / K. Sharma, M. Kandaswamy, C. Mithra [et al.] // *Biomed. Chromatogr.* – 2012. – Vol. 26, № 32. – P.247–255.
4. Шорманов, В.К. Определение моногидроксиаренов методом ТСХ / В.К. Шорманов, А.П. Асташкина, О.В. Тарасова [и др.] // Сорбционные и хроматографические процессы. – 2017. – Т. 17, вып. 6. – С.648–656.
5. Шорманов, В.К. Определение альбендазола в биоматериале / В.К. Шорманов, Д.П. Щербаков // Новшества в медицине и фармакологии: сб. науч. тр. по итогам Междунар. науч.-практ. конф. № 2. – Тюмень, 2017. – 31 с.
6. Шорманов, В.К. Определение мебендазола в крови / В.К. Шорманов, Д.П. Щербаков // Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития: сб. науч. тр. по итогам Междунар. науч.-практ. конф. № 4. – Уфа: Инновационный центр развития образования и науки, 2017. – 67 с.
2. Khromova SN. Izucheniye ostroy toksichnosti mikro-kapsulirovannogo al'bendazola [Study of the acute toxicity of microencapsulated albendazole]. *Materialy doklada nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»* [Proceedings of the report of the scientific conference of the All-Russian Society of Helminthologists of RAS «Theory and practice of fighting parasitic diseases». 2006; 7: 431-432.
3. Sharma K, Kandaswamy M, Mithra C et al. Highly sensitive LC-MS/MS-ESI method for simultaneous quantitation of albendazole and ricobendazole in rat plasma and its application to a rat pharmacokinetic study. *Biomed. Chromatogr.* 2012; 26 (32): 247-255.
4. Shormanov VK, Astashkina AP, Tarasova OV, Sukhomlinov YuA, Pugacheva OI, Orekhova LO. Opredeleniye monogidroksiarenov metodom TSKh [Determination of monohydroxyarenes by TLC]. *Sorbtsionnye i khromatograficheskiye protsessy* [Sorption and chromatographic processes]. 2017; 17 (4): 648-656.
5. Shormanov VK, Shcherbakov DP. Opredeleniye alben-dazola v biomateriale [Determination of albendazole in a biomaterial]. Tyumen: sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Novshestva v meditsine i farmakologii» [Tyumen: Collection of scientific papers on the results of an international scientific and practical conference «Innovations in medicine and pharmacology»]. 2017; 2: 26-28.
6. Shormanov VK, Shcherbakov DP. Opredeleniye meben-dazola v krovi [Determination of mebendazole in the blood]. Ufa: Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Novshestva v meditsine i farmakologii» [Ufa: Collection of scientific papers on the results of an international scientific and practical conference «Innovations in medicine and pharmacology»]. 2017; 4: 67.

## REFERENCES

1. Delatour P, Parish R, Gyurik J. Albendazole: a comparison of relay embryotoxicity with embryotoxicity of individual metabolites. *Ann Rech Vet.* 1981; 12 (2): 159-167.