

ЕНГАШЕВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

**ФАРМАКО -ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ
ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИВЕРМЕКТИНА ПРИ ГЕЛЬМИНТОЗАХ И
АРАХНОЭНТОМОЗАХ ОВЕЦ**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Москва - 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный консультант: **Дорожкин Василий Иванович** - доктор биологических наук, профессор, академик РАН, руководитель Всероссийского научно-исследовательского института ветеринарной санитарии, гигиены и экологии – 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» (ВНИИВСГЭ - филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН)

Официальные оппоненты: **Биттиров Анатолий Мурашевич** - доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры «Ветеринарная медицина» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кабардино-Балкарский государственный аграрный университет имени В.М. Кокова» (ФГБОУ ВО Кабардино-Балкарский ГАУ)

Андреева Надежда Лукояновна - доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и токсикологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ)

Востроилова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией экспериментальной фармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» (ФГБНУ «ВНИВИПФиТ»)

Ведущая организация: **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана»**

Защита диссертации состоится 21 апреля 2022 г. в 11-00 ч. на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.227.03, созданного при ФГБНУ «Федеральный научный центр - Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко Российской академии наук»; ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; ФГБУ «Всероссийский государственный Центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов» по адресу: 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, д. 5.

Телефон: 8 (499) 256-35-81 E-mail: vniivshe@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ВНИИВСГЭ - филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН по адресу: 123022, г. Москва, Звенигородское шоссе, д. 5, и на сайтах: <https://viev.ru>; <https://mgupp.ru>; <http://www.vgnki.ru>; <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета, доктор биологических наук

Е.А. Денисова

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Паразитарные заболевания животных широко распространены в разных климатогеографических зонах России и зарубежных странах. В некоторых регионах России зараженность овец желудочно-кишечными нематодозами и цестодозами составляет 90%, лёгочными стронгилятами 80%, трематодозами 60% (Биттиров А.М. и др., 2015). Гельминтозы у овец, как правило, протекают в форме микстинвазий (Сивков Г.С., 1996). Паразиты, локализуясь в различных органах и тканях, вызывают их механическое повреждение, открывая ворота инфекции, снижают иммунный статус организма и вызывают нарушение обмена веществ (Даугалиева Э.Х., Филиппов В.В., 1991; Атаев А.М. и др., 2007, 2011). Паразитозы наносят экономический ущерб животноводству, складывающийся из падежа животных, вынужденного убоя, недополучения мяса и шерсти, снижения воспроизводительной функции и общей резистентности организма (Вибе П.П., 1960; Смычков А.С., 1978; Акбаев М.Ш., 2008; Галиева Ч.Р. и др., 2009; Сафиулин Р.Т., 2009).

Основным методом борьбы с гельминтозами на сегодняшний день остается дегельминтизация. Существует большое количество лекарственных средств из разных классов химических соединений для лечения и профилактики паразитозов мелкого рогатого скота, в том числе из групп авермектинов, бензимидазолов, салициланилидов и др. (Головкина Л.П., 1995; Архипов И.А., 2009, Кармалиев Р.С., 2011).

Лечение животных при каждом гельминтозе имеет свои особенности. Однако чаще всего после дегельминтизации животные вновь заражаются через достаточно короткий промежуток времени (Демидов Н.В., 1982; Архипов И.А., 1999). В связи с этим перспективны разработки препаратов пролонгированного действия, комплексных противопаразитарных средств широкого спектра действия и инновационных препаратов путем механохимической технологии. Разработка эффективных и безопасных пролонгированных лекарственных средств является актуальной задачей (Хананов Э. А., 2009). Они уже активно применяются в

гуманной медицине в виде рассасывающихся наночастиц, микросфер, гранул на основе биodeградируемых полимеров (Banditz R., 1974; Андриевский Р.А., 2002; Бонарцев А.П. и др., 2011). В ветеринарии за рубежом разработаны и применяются болюсы пролонгированного действия с антигельминтиками (Güldenhaupt H., 1983; Кошеваров Н.И. и др., 1998). Однако, они не нашли широкого применения из-за высокой стоимости и невозможности их удаления из пищеварительного тракта животного по завершении их действия.

Большинство фармакологических противопаразитарных субстанций плохо растворимы в воде. Это часто обуславливает недостаточную эффективность антигельминтиков при применении их внутрь, так как большая часть действующего вещества чаще всего выводится с фекалиями в неизменном виде. Хорошая растворимость почти или практически не растворимых антигельминтных субстанций достигается за счет получения твердых дисперсий с водорастворимыми полимерами, полученных с помощью механохимической технологии. Механохимическая технология позволяет получать комплексы лекарственных веществ, образующие при растворении весь спектр систем доставки типа «гость–хозяин» (Халиков С.С., 2011, 2015; Душкин А.В., 2013).

Таким образом, широкое распространение болезней овец паразитарной этиологии, экономический ущерб, наносимый ими, выработка паразитами резистентности и появление новых подходов к разработке противопаразитарных препаратов диктуют необходимость поиска новых путей и средств борьбы с паразитами овец.

Степень разработанности темы исследования. Паразитарные заболевания наносят непоправимый вред здоровью животных, вызывая часто летальный исход. Невозможно вести промышленное или частное животноводство без обработки овец от эндо- и эктопаразитов. Но, к сожалению, несмотря на большое количество лекарственных препаратов, прописанных схем борьбы с паразитами овец, эти болезни наносят ущерб овцеводству. Для борьбы с цестодами овец разработано большое количество лекарственных препаратов: сульфат меди, филиксан, мышьяковокислородное олово, мышьяковокислый кальций, фенасал,

дихлорфен, битионол. В последнее время с успехом применяются препараты, содержащие фенбендазол, альбендазол (Архипов И.А., 2009). Лучшим из этой линейки действующих веществ считается празиквантел (Thomas H. et al., 1975). Наиболее современные из нематоцидов это препараты, содержащие альбендазол, авермектины, левамизол, тетраимизол, фенбендазол и мебендазол. Против эктопаразитов овец в основном обрабатывают купанием (применяется в настоящее время редко) в растворах пиретроидов, фосфорорганических соединений или инъекциями препаратов, содержащих авермектины. Существуют как моно, так и комбинированные препараты. Все они обладают разной эффективностью, имеют свои преимущества и недостатки, но большинство из них более 50 лет применяются для борьбы с паразитами овец, соответственно ко многим из них выработалась резистентность паразитов, некоторые из них из-за высокой токсичности сняты с производства. Кроме того, в условиях интенсивного ведения овцеводства стоит задача свести к минимуму трудозатраты на ветеринарные обработки, минимизировать токсическое воздействие препаратов на организм животного, поэтому поиск современных способов и средств борьбы с паразитами овец ведется постоянно учеными в разных странах мира. Этой проблематике посвящена и эта работа. Проанализирован достаточно большой объем литературы, посвященной этой теме, но в доступных источниках нет упоминаний о разработке и испытании противопаразитарных препаратов, содержащих авермектины для групповой обработки овец, а именно групповая обработка животных считается наименее затратной. В силу специфики (отгонное овцеводство) отрасли очень сложно проводить противопаразитарные обработки с необходимой кратностью, чтобы надежно защитить животное. Чрезвычайно важно иметь в арсенале ветеринарного врача и препараты пролонгированного действия. В настоящее время существует один препарат, содержащий действующее вещество из группы авермектинов (эприномектин) – Longrange, обеспечивающий защиту овец до 150 дней (Soil M.D., et al., 2013). Этот препарат в России не зарегистрирован и в нашей стране не испытан. В последние годы российскими учеными под руководством профессора Архипова И.А. ведутся

активные исследования по разработке принципиально новых антигельминтных препаратов, получаемых по механохимической технологии. Эти препараты отличаются от известных своей низкой токсичностью и чрезвычайно низкой дозой применения (в 5–10 раз ниже общепринятой). Однако, в доступных источниках описываются комбинации только одного действующего (антигельминтного) вещества с формообразующими агентами. В то же время ветеринарной практикой востребованы комплексные препараты, воздействующие на разные классы паразитов. Результаты разработки такого препарата по механохимической технологии с сохранением всех достоинств Drug Delivery Systems приведены в диссертационной работе. Комплексные антигельминтные препараты востребованы ветеринарными врачами, но в России они широко применяются в основном для борьбы с гельминтозами мелких домашних животных. Для одновременного лечения и профилактики нематодозов и цестодозов овец в России зарегистрированы несколько препаратов: монизен, празивер, альбен форте. Из проработанных литературных источников можно сделать вывод, что лучшим цестодоцидом на сегодняшний момент является празиквантел, а одновременным высокоэффективным воздействием на нематод и эктопаразиты овец обладают авермектины. Наиболее распространенный из них – это ивермектин. Большинство лечебно-профилактических обработок овец проводятся инъекционно. До выполнения работы в России не существовало комбинации празиквантела и ивермектина в форме раствора, который можно было бы применять как перорально, так и парентерально.

Целью настоящей работы явилась разработка лекарственных препаратов на основе ивермектина и изучение их фармако-токсикологических свойств, эффективности при гельминтозах и арахноэнтомозах овец.

Задачи исследований. Для реализации цели были поставлены следующие задачи:

1. Изучить переносимость иверсана овцами, фармакокинетику ивермектина и определить сроки его выведения из органов и тканей овец, молока коз после

применения препарата; изучить эффективность иверсана при паразитарных болезнях овец; разработать на него нормативную документацию.

2. Разработать подходы к приготовлению парентеральной имплантируемой системы пролонгированного действия, содержащей ивермектин (иверлонг 1) и ивермектин + празиквантел (иверлонг 2).

3. Изучить эффективность и длительность действия иверлонга 1 при нематодозах овец.

4. Изучить фармако-токсикологические свойства препарата иверлонг 2, фармакокинетику ивермектина и празиквантела в сыворотке крови овец, эффективность и длительность действия препарата при нематодозах и цестодозах овец.

5. Разработать супрамолекулярный комплекс никломек, содержащий ивермектин и никлозамид, с применением механохимической технологии; изучить его фармако-токсикологические и антигельминтные свойства.

6. Разработать лекарственный препарат монизен форте на основе ивермектина и празиквантела в форме раствора для инъекций и для перорального применения; изучить его фармако-токсикологические свойства, фармакокинетику ивермектина и празиквантела, определить сроки выведения препарата из органов и тканей овец, молока коз; изучить эффективность при паразитарных болезнях овец; разработать на него нормативную документацию.

Научная новизна. Впервые изучена переносимость, фармакокинетика ивермектина в сыворотке крови овец, определен срок убоя овец после применения иверсана, изучена его противопаразитарная эффективность при паразитарных болезнях овец, разработана инструкция по его применению мелкому рогатому скоту. Впервые разработаны экспериментальные образцы парентеральной имплантируемой системы на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, содержащей ивермектин (иверлонг 1) и ивермектин + празиквантел (иверлонг 2). Изучены фармако-токсикологические свойства иверлонга 2, фармакокинетика ивермектина и празиквантела в сыворотке крови овец, противопаразитарная эффективность имплантируемых систем.

Механохимическим методом впервые разработан супрамолекулярный комплекс никлозамида и ивермектина (никломек), изучены его фармако-токсикологические свойства и эффективность. Впервые разработан и изучен лекарственный препарат монизен форте для парентерального и перорального применения. Изучены его фармако-токсикологические свойства, фармакокинетика, определен срок убоя овец после применения препарата. На основании полученных результатов разработаны новые схемы лечения овец при гельминтозах и арахноэнтомозах. Новизна проведенных исследований и полученных данных подтверждена шестью патентами на изобретение.

Теоретическая и практическая ценность работы. Для борьбы с паразитами овец предложен высокоэффективный лекарственный препарат иверсан, изучена его противопаразитарная активность, разработаны дозы и схемы применения. Это позволит значительно повысить эффективность противопаразитарных обработок овец, сократить их стоимость и кратность, а также снизить трудозатраты на их проведение. Разработаны пролонгированные формы ивермектина (иверлонг 1), ивермектина с празиквантелом (иверлонг 2) и сополимерами молочной и гликолевой кислот, обеспечивающие длительное поддержание терапевтической концентрации препарата в организме овец. Это имеет большое теоретическое значение, так как в работе показаны новые подходы к разработке пролонгированных лекарственных форм, ранее не используемые в ветеринарии. Практическое значение этого фрагмента работы значительно, достигнут результат, позволяющий 2,5 месяца профилактировать заражение овец нематодозами.

Важное теоретическое и практическое значение имеет повышение эффективности комбинации антигельминтиков (никлозамида и ивермектина) за счет применения механохимической технологии, позволяющей получать твердые композиции лекарственных веществ с полимерами в качестве систем доставки молекул антигельминтика (Drug Delivery System). Это способствует повышению растворимости, биодоступности лекарственных субстанций и, как следствие,

снижению токсичности и повышению их эффективности (снижение терапевтической дозы антигельминтика в 5–10 раз).

Разработан и изучен комплексный лекарственный препарат монизен форте в форме раствора для парентерального и перорального применения.

Полученные в ходе работы результаты научно-исследовательской работы вошли в нормативную документацию на лекарственные препараты иверсан (номер регистрационного удостоверения 77-3-2.19-4435№ПВР-3-12.15/03238) и монизен форте (номер регистрационного удостоверения 77-3-10.19-4509№ПВР-3-10.19/03484), утвержденные Россельхознадзором РФ в установленном порядке. Результаты исследований под авторским контролем с положительным эффектом внедрены в ветеринарных учреждениях и животноводческих хозяйствах России. Оба лекарственных препарата выпускаются отечественной фармацевтической промышленностью. Методические рекомендации по технологии приготовления супрамолекулярного комплекса никломек и его применению для профилактики и лечения гельминтозов мелкого рогатого скота утверждены в установленном порядке Российской академией наук. Теоретические и практические разработки диссертационной работы используются в учебном процессе ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К.И. Скрябина», ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины».

Методология и методы исследований. Методологические подходы в решении задач основаны на биологических особенностях возбудителей паразитарных болезней мелкого рогатого скота и их клинических проявлений.

При выполнении исследований использовали паразитологические, фармакологические, токсикологические методы. Проводили доклинические и клинические исследования лекарственных препаратов, изучали их эффективность действия при гельминтозах и эктопаразитозах мелкого рогатого скота, их безвредность, фармакокинетику и динамику выведения действующих веществ из организма овец.

Статистическую обработку полученных результатов проводили по стандартным процедурам, с помощью приложения Microsoft Excel 2010, с использованием t -критерия Стьюдента для оценки достоверности различий.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Результаты исследовательской работы по изучению переносимости иверсана, фармакокинетики и определения остаточных количеств ивермектина в органах и тканях овец, молоке коз после его применения, противопаразитарной эффективности препарата иверсан.

2. Результаты изучения свойств имплантируемой системы пролонгированного действия иверлонг 1, ее эффективности и длительности действия при нематодозах овец.

3. Данные, полученные в ходе изучения фармако-токсикологических свойств имплантируемой системы пролонгированного действия иверлонг 2, фармакокинетика препарата и его эффективность при гельминтозах овец.

4. Результаты изучения фармако-токсикологических и противопаразитарных свойств препарата никломек.

5. Фармако-токсикологические свойства препарата монизен форте, его фармакокинетика, результаты определения остаточных количеств действующих веществ препарата в органах и тканях овец, молоке коз. Противопаразитарная эффективность препарата монизен форте.

Личный вклад. Инновационное значение имеют разработанные автором лекарственные средства иверсан, иверлонг 1, иверлонг 2, никломек и монизен форте. Автором определены план и ход исследований по каждому из этих препаратов. Определены методы проведения исследований, лично выполнена большая часть исследовательской работы, описанной в диссертации. Автор самостоятельно осуществляла планирование и выполнение экспериментов, проведение диагностических исследований, отбор проб, доклинических и клинических исследований, анализ и интерпретацию полученных данных, участвовала в подготовке патентов, написании статей, готовила доклады и выступала на научных конференциях. Часть исследований проведена и

опубликована в соавторстве. Автором написан раздел инструкции по применению лекарственного препарата иверсан овцам и составлена инструкция по применению препаратов монизен форте. Методические рекомендации по технологии приготовления супрамолекулярного комплекса никломек и его применению для профилактики и лечения гельминтозов мелкого рогатого скота утверждены в установленном порядке Российской академией наук.

Соавторами некоторых исследований были ведущие ученые страны. Супрамолекулярный комплекс никломек создавался при участии д.х.н. Халикова С.С. (ФГБУ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН) и д.в.н., профессора Архипова И.А. (ВНИИП – филиал ФГБУ ФНЦ ВИЭВ имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН). Лекарственные формы препарата иверлонг были разработаны при сотрудничестве с д.т.н., профессором Кедик С.А. и к.х.н. Сусловым В.В. (ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА); АО «Институт фармацевтических технологий»). За что выражаем благодарность.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Все научные заключения, приведенные в работе, основаны на анализе цифровых данных, полученных в результате экспериментальных исследований, большом объеме фактического материала, достоверность которых подвергнута статистическому анализу с помощью приложения Microsoft Excel 2010, с использованием *t*-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий.

Тема диссертационной работы и материалы работы обсуждены и одобрены на заседаниях ученых советов ВНИИВСГЭ - филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Основные результаты диссертационной работы доложены на научных конференциях: Международной научно-практической конференции «Инновации и современные технологии в производстве и переработке сельскохозяйственной продукции», 2016 (Ставрополь); II Международном паразитологическом форуме, 2017 (Санкт-Петербург); VI Всероссийской конференции с международным участием (к 50-летию Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова), 2017 (Чебоксары); Международной научно-практической

конференции «Научные достижения современной науки: инновация, история, действительность, перспективы и правила реализации», 2017 (Санкт-Петербург); Международной научно-практической конференции «Наука и инновации в современных условиях», 2017 (Казань); XXXV Международной научно-практической конференции «Приоритетные научные направления: от теории к практике», 2017 (Новосибирск); II Международном паразитологическом форуме «Современные проблемы общей и частной паразитологии», 2017 (Санкт-Петербург); Международном симпозиуме «Современные проблемы зоологии и паразитологии: достижения и перспективы», 2017 (Кишинев); XII Научно-практической конференции, посвященной памяти профессора В.А. Ромашова «Современные проблемы общей и прикладной паразитологии», 2018 (Воронеж); конференции, посвященной 140-летию со дня рождения академика Скрябина К.И., 2018 (Москва); Международной научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями», посвященной 90-летию со дня рождения А.С. Бессонова», 2019 (Москва).

Достоверность и новизна полученных данных подтверждена 6-ю патентами РФ на изобретения, нормативной документацией на лекарственные препараты иверсан (СТО 76069684-0188-2014 и «Инструкция по применению лекарственного препарата ИВЕРСАН®») и монизен форте (СТО 76069684-0246-2017 и «Инструкция по применению лекарственного препарата МОНИЗЕН® форте»), утвержденной Россельхознадзором РФ в установленном порядке.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 47 работ, в том числе 23 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ, 4 статьи, индексируемые в базе данных Web of science и Scopus, 14 работ опубликовано в сборниках научных трудов конференций, 6 патентов; 2 методические рекомендации, 1 монография.

1. Патент «Способ получения противопаразитарного препарата пролонгированного действия для животных» RU 2611387 C1.

2. Патент «Лекарственное средство для лечения гельминтозов животных» RU 2635514 C1.

3. Патент «Способ лечения и профилактики псороптоза овец» RU 2495673 С1.

4. Патент «Способ лечения паразитарных болезней сельскохозяйственных и плотоядных животных» RU 2568906 С1.

5. Патент «Противопаразитарная композиция для защиты сельскохозяйственных животных» RU 2659174 С1.

6. Патент «Способ профилактики и лечения паразитарных болезней сельскохозяйственных животных и птиц RU 2709535 С1.

Объем и структура диссертации. Работа оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11-2011 и изложена на 334 страницах компьютерного текста, включает в себя введение, обзор литературы, основную часть, заключение, список использованной литературы и приложения. Список использованной литературы включает 443 источника, в том числе 228 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 110 таблицами, 51 рисунком.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Обзор литературы

В разделе представлены данные по фармако-токсикологическим свойствам ивермектина, празиквантела, никлозамида. Опыт применения их при паразитозах сельскохозяйственных животных. Освещены способы получения и применения пролонгированных противопаразитарных препаратов; особенности применения механохимической технологии при разработке лекарственных средств.

2.2. Материалы и методы исследований

Диссертационная работа выполнена в период с 2013 по 2021 год. Объектом исследования явились экспериментальные серии лекарственных препаратов иверлонг 1, иверлонг 2, никломек, опытно-промышленные серии иверсан и монизен форте, а также препараты сравнения альвет, ивермек, монизен. Разработку препаратов иверлонг 1 и иверлонг 2 проводили совместно со специалистами кафедры Биотехнологии и промышленной фармации Российского технологического университета – МИРЭА Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, никломек – в лаборатории активных

фторорганических соединений ФГБУН ИНЭОС РАН, иверсан, монизен форте – на базе Научно-внедренческого центра «Агроветзащита». Общетокические свойства препаратов изучали в виварии лаборатории фармакологии и токсикологии ВНИИВСГЭ – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН. Изучение фармакокинетики и определение остатков в органах и тканях проводили на базе опытного хозяйства ВНИИОК Ставропольского края и аналитической лаборатории ООО «АВЗ С-П», изучение эффективности действия препаратов проводили в лаборатории экспериментальной терапии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, в овцеводческих хозяйствах Ставропольского края, Курской, Рязанской, Калининградской, Самарской и Саратовской областей. В исследования были включены 382 особи белых мышей, 105 белых крыс, 45 кроликов, 1029 овец, 11 коз.

Изучение общетокического действия препаратов (острая токсичность, кумуляция, субхроническая токсичность, местно-раздражающее действие) и специфической токсичности (иммунотоксичность) проводили общепринятыми методами согласно руководствам Смирнов А.М., Дорожкин В.И. (2008), Хабриев Р.У. (2012), Миронов А.Н. (2012), ГОСТ ISO 10993-10-2011, ГОСТ 12.1.007-76. Изучение фармакокинетических параметров празиквантела и ивермектина в сыворотке крови овец и определение остатков препаратов в органах и тканях, молоке проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым и флуоресцентным детектированием. В работе использовали рекомендации гигиенических нормативов содержания пестицидов в объектах окружающей среды. Изучение противопаразитарного действия препаратов оценивали по результатам копроовоскопического, энтомологического исследований образцов биоматериала (фекалии и шерсть) в соответствии с рекомендациями Водянова А.А. (2009), ГОСТ 54627-2011. В экспериментах были использованы общепринятые методы исследования фекалий: Фюллеборна, Щербовича, Бермана - Орлова в модификации В.И. Шильникова. Обнаруженных гельминтов, личинок оводов и клещей идентифицировали по определителям.

Иверсан – препарат в форме раствора для перорального применения, предназначенный для борьбы с нематодозами и арахноэнтотомозами сельскохозяйственных животных. Иверсан в качестве действующего вещества содержит 40мг/мл ивермектина. Изучение переносимости иверсана провели в Саратовской области на 18 клинически здоровых ягнятах. Животным опытных групп задавали внутрь иверсан перорально индивидуально двукратно с интервалом 14 суток в следующих дозах: группе № 1 - в терапевтической дозе 0,1 мл на 20 кг массы животного, группе № 2 – 0,3 мл на 20 кг. Животные контрольной группы получали воду в той же дозе и с такой же кратностью. У овец всех групп изучали биохимические и гематологические показатели крови до введения и через 14 и 28 суток после первого введения препарата.

Для изучения фармакокинетики ивермектина после применения иверсана сформировали опытную группу из 6 овец. Всем овцам опытной группы однократно выпоили иверсан в дозе 0,1 мл/20 кг. Пробы крови отбирали у всех животных опытной группы до дачи препарата (контрольные пробы) и через 2, 4, 6, 12, 24 ч; 2, 4, 7, 10, 15 суток после дачи препарата. Для исследования динамики выведения ивермектина из органов и тканей была сформирована группа из 13 овец. Животным перорально индивидуально двукратно (с интервалом 14 суток) вводили иверсан в дозе 0,1 мл/20 кг. До начала применения препарата (от животного контрольной группы), а также через 14 и 28 суток после последнего введения препарата был произведен убой животных и отобраны образцы органов и тканей для последующего анализа. Для изучения динамики выведения остаточных количеств ивермектина с молоком 6 козам выпоили иверсан двукратно с интервалом 14 суток. Пробы молока для анализа отбирали до дачи препарата, а также через 12, 24 часа, 2, 4, 7, 10 суток после последней дачи препарата. Исследование проводили с помощью ВЭЖХ с флуоресцентным детектором.

Изучение эффективности препарата при нематодозах и арахноэнтотомозах проводили в Курской, Рязанской, Калининградской областях России на спонтанно инвазированных 166 овцах общепринятыми методами. Препарат

применяли однократно, индивидуально и групповым способом, а также групповым методом с зерном и водой двукратно с интервалом в 14 дней. Эффективность препарата против эстроза овец определяли по результатам учета проявления клинических признаков заболевания, а также результатов вскрытий носовой полости и лобных пазух выборочно убитых овец.

Иверлонг 1 – инъекционный препарат пролонгированного действия на основе ивермектина и сополимеров молочной и гликолевой кислот. Разработаны составы опытных образцов препарата. При этом определяли кинетику высвобождения ивермектина из лекарственной формы с использованием спектрофотометрического метода. Эффективность препарата оценивали в Самарской области, Ставропольском крае общепринятыми методами на 211 овцах, спонтанно инвазированных нематодозами.

Иверлонг 2 – препарат в форме раствора для инъекций пролонгированного действия на основе ивермектина и празиквантела, сополимеров молочной и гликолевой кислот. Для исследования кинетики высвобождения ивермектина и празиквантела из экспериментальных образцов препарата использовали метод Sample-separation. Количественное содержание ивермектина и празиквантела в экспериментальных образцах проводили с использованием ВЭЖХ. Изучение острой токсичности препарата проводили в условиях введения в желудок 30 белым крысам. Местно-раздражающее, аллергизирующее действие иверлонга 2 исследовали на 20 кроликах методом накожной аппликации в течение 20 суток при экспозиции 4 часа и однократной конъюнктивальной сенсibilизации кроликов. Оценку клеточного иммунитета проводили с использованием реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) на 20 белых мышах. Оценку влияния препарата иверлонг 2 на гуморальный иммунный ответ изучали путем определения числа антителообразующих клеток (АОК) после иммунизации эритроцитами барана 20 белых мышей. Фармакокинетику ивермектина и празиквантела в сыворотке крови изучали на пяти овцах. Пробы крови для анализа отбирали у всех овец опытной группы до применения препарата (контрольные пробы) и через 1; 1,5; 2; 4; 12; 24; 36 часов; 2; 4; 7; 10; 15; 20; 30

суток после применения препарата. Эффективность действия иверлонг 2 при гельминтозах овец проверяли в Ставропольском крае на 15 ягнятах. Иверлонг 2 вводили овцам опытных групп подкожно в дозах соответственно: 1,0 и 1,5 мл на 10 кг массы тела. Овцам контрольной группы внутрь ввели препарат монизен в дозе 1 мл/10 кг живой массы. Копроовоскопию проводили по общепринятой методике в день начала опыта, затем на 30- и 60-й дни.

Супрамолекулярный комплекс никломок – суспензия для орального применения на основе никлозамида, ивермектина и поливинилпирролидона, созданная методом механохимической технологии.

Исследование размера частиц никломека проведено методом лазерной дифракции. Острую токсичность никломека (вариант 1, вариант 2) определяли на 66 белых мышах. Субхроническую токсичность никломека (вариант 1) изучали на 30 белых крысах-самцах в дозах 1/10 от LD₅₀ (1,27 г/кг) и -1/100 от LD₅₀ (0,1 г/кг) при ежедневной даче препарата в течение 14 дней. В эксперименте учитывали специфические и интегральные показатели, проводили изучение гематологических и биохимических показателей. Определение местно-раздражающего действия никломека изучили на 10 кроликах методом накожной аппликации в течение 20 суток однократно с экспозицией 4 часа. Испытание эффективности никломека против цестод провели на 24 белых мышах, экспериментально инвазированных *H. nana*. Изучение нематоцидной активности никломека проводили на 20 белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*. Животных заражали путем введения суспензии с личинками в желудок с помощью шприца с канюлей. Нематоцидную активность учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника мышей. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных нематод, цестод и интенсэффективности.

Изучение эффективности никломека в Центральном, Приволжском и Северо-Западном федеральных округах провели на спонтанно инвазированных 227 овцах.

Монизен форте относится к группе комбинированных противопаразитарных препаратов в форме раствора для инъекций и раствора для перорального применения, содержит в качестве действующих веществ ивермектин 5 мг/мл и празиквантел 60 мг/мл, а также вспомогательные вещества спирт бензиловый, метилпирролидон и пропиленгликоль.

Острую токсичность препарата изучали на 152 белых мышах при подкожном и пероральном пути введения. Изучение способности кумуляции монизена форте провели на 20 мышах по Lim R.K.. Субхроническую токсичность изучали на 45 крысах. В течение эксперимента учитывали специфические и интегральные показатели, проводили оценку гематологических и биохимических показателей. Определение местно-раздражающего, аллергизирующего действия проводили методом накожной и конъюнктивальной пробы на 15 кроликах. Оценка Т-клеточного звена иммунитета проводили по выраженности реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) при введении в качестве антигенов эритроцитов барана 30 белым мышам. Оценка влияния на гуморальный иммунный ответ изучали путем определения числа антителообразующих клеток (АОК) после иммунизации эритроцитами барана 30 мышей. Изучение переносимости препарата провели на 24 овцах. Животным опытных групп вводили препарат подкожно в область холки 1 раз в день 7 суток подряд в дозах: 1 мл; 2 мл и 3 мл на 20 кг, овцам контрольной группы вводили в этой же дозе и с такой же кратностью воду для инъекций. В течение опыта оценивали клиническое состояние овец. Кровь у животных исследовали до введения, через 7 и 37 суток после последнего введения препарата.

Для исследования фармакокинетики ивермектина и празиквантела 6 овцам ввели монизен форте однократно, подкожно в дозе 1 мл/15 кг массы животного. До введения препарата, а также через 4; 12; 24; 36 часов; 2; 4; 7; 10; 15; 20; 28 суток после его применения отобрали образцы крови. Для изучения динамики выведения ивермектина и празиквантела из органов и тканей 12 овцам ввели монизен форте двукратно (с интервалом 14 суток), подкожно в дозе 1 мл/15 кг массы животного. Из этих животных убой 6 овец был произведен спустя 30 суток

после второго введения препарата, убой еще 6 овец – спустя 35 суток после второго введения препарата. Для изучения динамики выведения ивермектина и празиквантела с молоком пяти козам ввели препарат двукратно (с интервалом 14 суток), подкожно в дозе 1 мл/15 кг массы животного. До введения препарата и через 12, 24 часа, 2, 4, 7 и 10 суток после последнего введения препарата у коз отобрали образцы молока для последующего анализа.

Терапевтическую эффективность препарата изучали общепринятыми паразитологическими методами на 307 спонтанно инвазированных овцах в Орловской, Курской, Рязанской и Калининградской областях. Монизен форте применяли перорально индивидуально в сравнении с препаратом альвет в дозе 1 мл на 20 кг массы животного, групповым способом с зерном в этой же дозе. При парентеральном однократном введении препарата испытали дозы 1 мл на 20 кг массы животного подкожно и внутримышечно в дозе 1 мл на 15 кг массы овцы.

2.3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.3.1. Доклинические и клинические исследования иверсана

2.3.1.1. Изучение переносимости иверсана при двукратном введении его овцам в терапевтической и повышенной дозах

В результате исследований установлено отсутствие побочного действия и осложнений у ягнят. При анализе морфологического состава периферической крови опытных и контрольной групп установлено его соответствие физиологической видовой норме. Изменений биохимических показателей сыворотки крови у овец опытной и контрольной группы не выявлено. Эти данные свидетельствуют об отсутствии нарушений в функциональном состоянии почек и печени у опытных животных.

2.3.1.2. Параметры фармакокинетики ивермектина и его остатков в органах и тканях овец, молоке коз после применения иверсана

Установлены фармакокинетические параметры ивермектина в сыворотке крови животных, средние значения максимальной концентрации ивермектина –

21,67 нг/мл (через 24 часа после применения препарата). Через 4, 7, 10 и 15 суток концентрация ивермектина в сыворотке крови была ниже предела количественного определения метода. Максимальные концентрации (14,33–14,67 нг/мл) ивермектина в молоке достигают через 1-2 суток, на 10 сутки концентрация ивермектина составила 11 нг/мл. Установлено, что через 14 суток после окончания применения препарата остаточные количества ивермектина обнаруживаются в печени, почках и сальниковом жире. Через 28 суток ни в одном образце органов и тканей остаточное количество ивермектина не обнаружено. В результате проведенных исследований установлен срок убоя мелкого рогатого скота на мясо не ранее чем через 28 суток после применения препарата.

2.3.1.3 Изучение эффективности действия иверсана

При групповом способе применения однократно установлена 100% эффективность препарата при диктиокаулезе, стронгилятозах пищеварительного тракта, нематодирозе, при трихостронгилезе – 98,4%, трихоцефалезе – 98,7%. При эстрозе овец эффективность иверсана также составила 100% против личинок 1- и 2-й стадий *O. ovis*, против личинок 3-й стадии *O. ovis* – 95%. При двукратном применении (интервал 14 дней) препарат показал 100% эффективность при нематодозах желудочно-кишечного тракта, псороптозе, мелофагозе и бовиколезе.

2.3.2 Фармакокинетические параметры и эффективность препарата иверлонг 1

Результаты изучения кинетики высвобождения ивермектина из препарата иверлонг 1. По результатам исследования установлено, что из образца № 22 (с содержанием ивермектина 5%, PLGA 4,7%) высвобождение действующего вещества более плавное и медленное. Был сделан вывод, что эта рецептура препарата не будет перегружать организм животного резким выбросом повышенного количества действующего вещества в кровь, будет более экономична. Для дальнейших исследований была наработана серия 31 с идентичным составом образца 22. Количество ивермектина (мг) (образца 22), перешедшего в среду растворения представлено на рисунке 1.

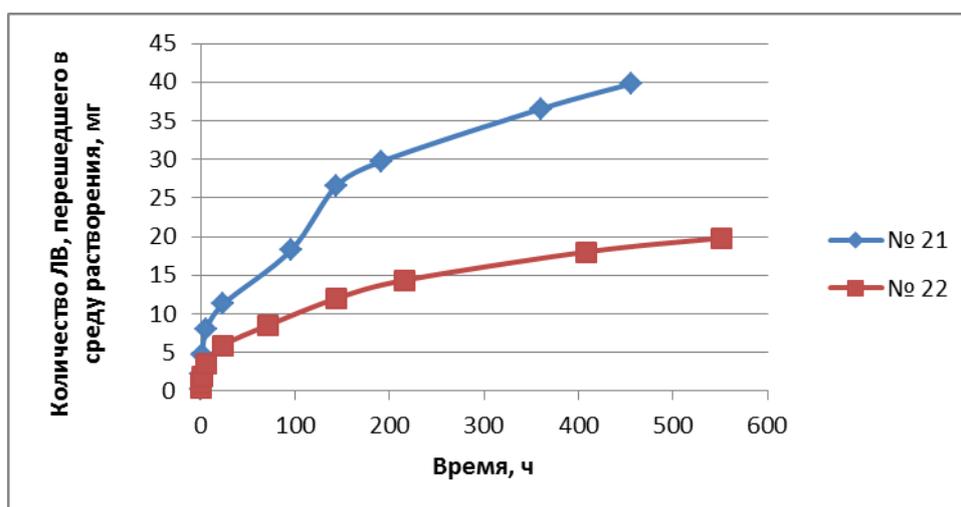


Рис. 1 - Количество ивермектина (мг), перешедшего в среду высвобождения из образцов

Эффективность действия иверлонг 1 при нематодозах овец. При титрации терапевтической дозы иверлонга 1 (серии 31) в Самарской области в эксперименте сравнения с препаратом ивермек установили терапевтическую дозу иверлонга 1 – 1 мл/50 кг (1 мг/кг по ивермектину).

В результате исследований, проведенных в Ставропольском крае в 2016 г. с июля по сентябрь установлена эффективность иверлонга 1 в дозе 1 мг/кг по ивермектину при трихоцефалезе 96%, при нематодирозе 98%, при других стронгилятозах пищеварительного тракта и диктиокаулезе – 100%, и срок защиты овец от повторного заражения не менее 75 суток.

Для изучения длительности защитного действия препарата был проведен эксперимент в Ставропольском крае в 2018 году с июня по сентябрь. Результаты этого эксперимента отражены в таблице 1.

Таблица 1 - Сроки начала выделения яиц желудочно-кишечных стронгилят с фекалиями ягнят после введения иверлонга 1 в дозе 1 мл/50кг

Препарат	Количество животных	Сутки после дегельминтизации						
		до опыта	Количество яиц стронгилят в г фекалий					
			30	40	50	60	75	90
иверлонг 1	12	124,5±8,2	0	0	0	0	1,1±0,2	10,4±0,7
контр. группа	12	138,8±7,9	142,4±5,7	157,7±9,8	180,4±9,2	105,8±10,5	137,8±10,8	145,6±11,2

Интенсэфективность иверлонга 1 на 75-е сутки составила 99,12%, на 90-е сутки - 91,7%. Это позволяет утверждать, что иверлонг 1 при введении овцам в дозе 1 мл/50кг высокоэффективен при стронгилятозах пищеварительного тракта овец в течение 90 суток после однократного введения. В результате исследований можно рекомендовать применять иверлонг 1 в пастбищный период с интервалом в 2,5-3 месяца для профилактики стронгилятозов и предотвращения контаминации пастбищ яйцами гельминтов.

Следующий опыт провели в Ставропольском крае в 2018 году с сентября по декабрь на спонтанно инвазированных овцах. Эффективность иверлонга 1 в дозе 1 мл/50 кг проверили, увеличив срок наблюдения за животными до 108 дней. Через 15 дней препарат проявил интенсэфективность 84,6%, через 30 дней – 92,3%, а через 45 дней и далее (до 108 дня) – 100%. По данным проведенных исследований, установлено, что иверлонг 1 при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта обеспечивал защиту от заражения животных до 108 дней.

С целью разработать рекомендации по профилактике желудочно-кишечных нематодозов овец в летне-пастбищный период с помощью препарата иверлонг 1 провели очередной эксперимент в Ставропольском крае с мая по октябрь 2019 года. Препарат применили двукратно с большим периодом наблюдения. Двукратная дегельминтизация ягнят опытной группы, получавшей иверлонг 1 в дозе 1 мл/50кг, через 5 недель после начала выпаса и через 12 недель после первой инъекции препарата предотвращала заражение овец стронгилятами пищеварительного тракта в течение всего пастбищного периода. Данная схема дегельминтизации овец может способствовать значительному снижению обсемененности пастбищ яйцами и личинками стронгилят.

2.3.3. Создание комбинированной парентеральной пролонгированной формы препарата иверлонг 2, содержащей ивермектин и празиквантел

2.3.3.1. Лабораторная технология получения образцов иверлонг 2

Разработана технология получения и экспериментальные образцы комбинированной парентеральной пролонгированной формы препарата иверлонг 2. Лабораторная технология приготовления образцов препарата представлена на рисунке 2.

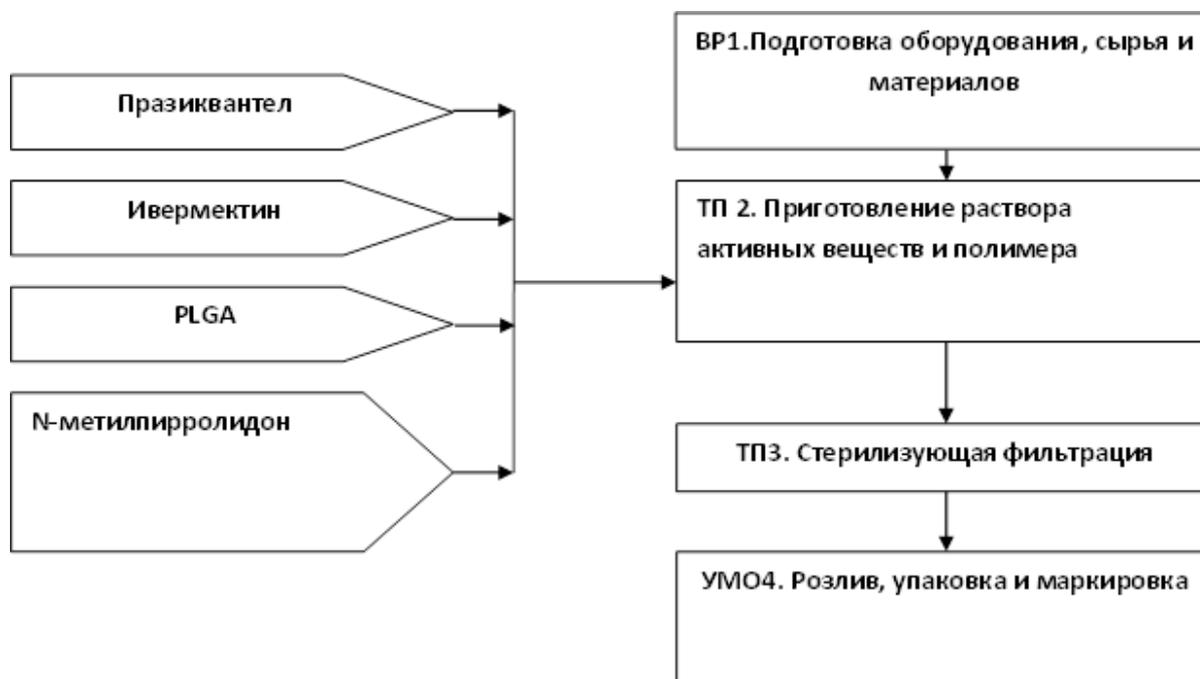


Рис. 2- Лабораторная технология приготовления иверлонг 2

По описанной технологии были получены 9 образцов препарата. С целью отобрать наиболее эффективный вариант препарата для дальнейшего изучения провели цикл исследований по моделированию высвобождения празиквантела из препарата. Из девяти экспериментальных составов показали лучшие результаты по высвобождению празиквантела из полимерной матрицы составы № 4; 5 и 9. Из них для изучения токсических свойств использовали состав № 9, как содержащий максимальное количество действующих веществ. Для изучения кинетики ивермектина *in vitro* отобрали образцы 4 и 5, как наиболее перспективные для исследований на целевых видах животных. По результатам серии экспериментов по высвобождению ивермектина из препарата в среду был отобран для изучения фармакокинетики празиквантела и ивермектина в организме животных образец №4. Он содержал празиквантела 6,1%, ивермектина 0,5%, N-метилпирролидона 80,7% и сополимер молочной и гликолевой кислот 12,7%.

2.3.3.2. Изучение фармако-токсикологических свойств препарата иверлонг 2 и его эффективность действия

При изучении параметров острой токсичности иверлонга 2 (образец 9) установлено, что LD_{50} при введении в желудок белых крыс составляет $4,3 \pm 0,31$ г/кг массы тела. Препарат по величине средне-смертельной дозы относится к умеренно токсичным препаратам (3-й класс опасности, ГОСТ 12.1.007–76).

При оценке местно-раздражающего действия иверлонга 2 установлено, что препарат не вызывает раздражающего действия на кожу кроликов после 20 ежедневных аппликаций. Однократная инстилляционная промывка конъюнктивального мешка также не вызывает ответной реакции, что указывает на отсутствие раздражающего действия препарата на слизистые оболочки и отсутствие алергизирующего действия.

Препарат иверлонг 2 при внутрибрюшинном введении в течение 10 дней в дозе $1/10 LD_{50}$ или 430 мг/кг **не обладает иммунотоксическим действием.**

Фармакокинетика ивермектина и празиквантела в сыворотке крови овец после применения иверлонга 2 (образец №4). В результате исследований установлена максимальная концентрация ивермектина (62,9 нг/мл) через 48 часов после введения. Постепенно концентрация ивермектина снижалась и на 30-е сутки составила 11,3 нг/мл. Период полувыведения ивермектина из сыворотки крови составил 295 часов. Отмечено, что наличие полимера в препарате способствует длительному поддержанию концентрации ивермектина в сыворотке крови на уровне, значительно превышающем минимальную эффективную концентрацию – 1 нг/мл (Lifschitz A, 2007). Результаты изучения фармакокинетики ивермектина представлены на рисунке 3.

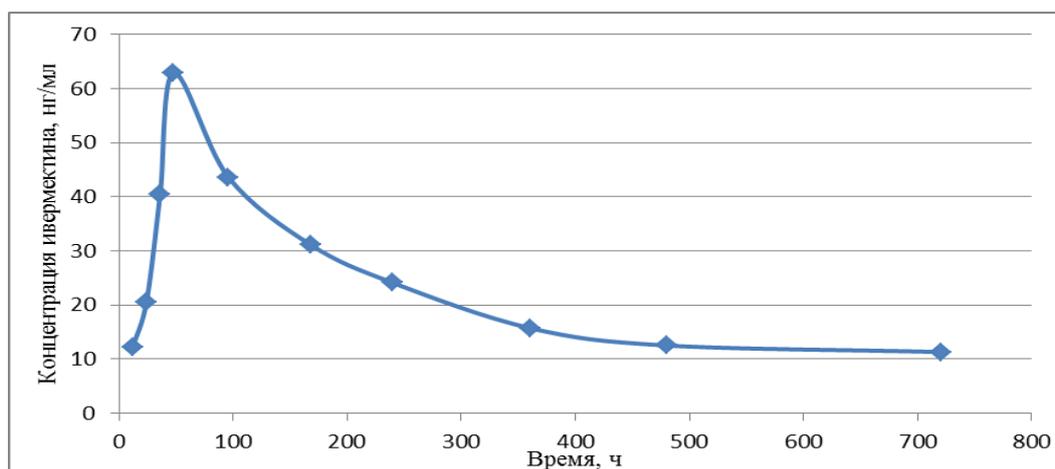


Рис. 3 - Динамика изменения концентрации ивермектина в сыворотке крови овец после применения препарата иверлонг 2 (по средним значениям)

На рисунке 4 представлены данные фармакокинетики празиквантела после введения иверлонга 2 овцам.

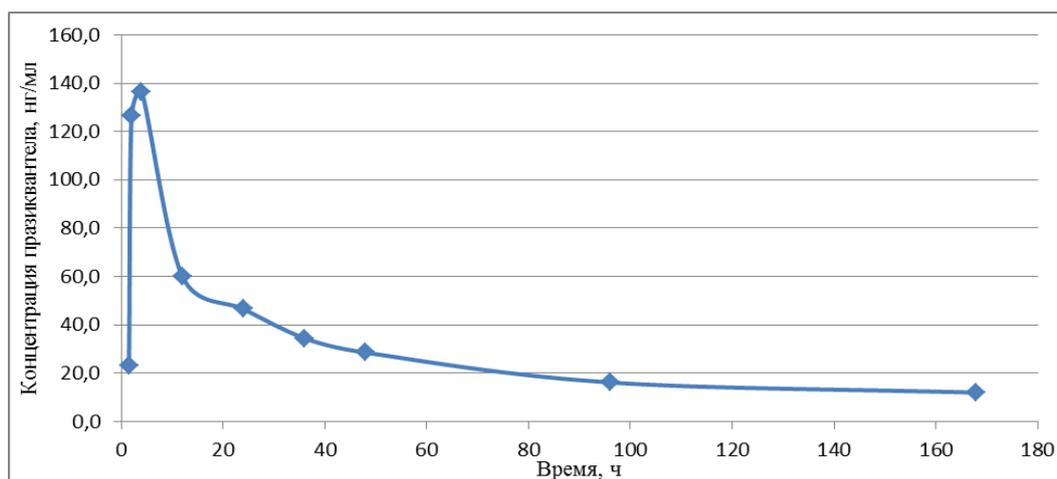


Рис. 4 - Динамика изменения концентрации празиквантела в сыворотке крови овец после применения препарата иверлонг 2 (по средним значениям)

Максимальная концентрация празиквантела в сыворотке отмечалась через 4 часа – 136,5 нг/мл. На 7–10-е сутки концентрация празиквантела снизилась ниже предела количественного определения методики измерений. Среднее значение периода полувыведения празиквантела из сыворотки крови составило 45 часов.

Эффективность действия иверлонга 2 при смешанных гельминтозах овец. В результате проведенных исследований установлена эффективная доза препарата 1,5 мл/10 кг. Однократное введение препарата в этой дозе позволяет полностью освободить овец от стронгилят, нематодирусов, трихоцефал и

мониезий. А также профилактировать заражение ягнят нематодозами на протяжении двух месяцев. Установлена низкая эффективность профилактического действия препарата от повторного заражения животными мониезиозом.

2.3.4. Фармако-токсикологические свойства и эффективность препарата никломек

В этой серии экспериментов изучили свойства двух составов препарата никломек и определили лучший вариант для последующего изучения. Первый вариант препарата содержал в 1 мл никлозамид 10 мг, ивермектин 0,05 мг, ПВП 89,95 мг, а второй – никлозамид–20 мг, ивермектин–0,1 мг, ПВП–79,9 мг.

Результаты исследования размеров частиц никломека и субстанций ивермектин и никлозамид. Максимальный размер частиц порошка никломек составил 50,4 мкм, что в 2,5 раза меньше максимальных значений размера частиц субстанции никлозамида и в 4,9 раза – ивермектина. Минимальный размер частиц никломека составил 1,96 мкм, что в 6,8 раза меньше размера частиц никлозамида и в 19 раз меньше размера частиц ивермектина.

Острая токсичность никломека. В результате исследования установлено, что LD₅₀ никломека (вариант 1) составляет 12,7±0,74 г/кг массы тела. LD₅₀ никломека (вариант 2) составляет 11,7±0,58 г/кг массы тела. Согласно классификации (ГОСТ 12.1.007–76) никломек обоих вариантов относится к малотоксичным соединениям (4 класс).

Результаты цестодоцидной и нематодоцидной активности никломека на моделях *Hymenolepis nana* и *Trichinella spiralis*. В эксперименте по изучению цестодоцидной активности препарата испытали 2 варианта никломека. В результате эксперимента установлено, что никломек (вариант 1) высокоэффективен при геменолелидозе мышей в дозе 10 мг/кг по никлозамиду, ИЭ составила 95,24%. Никломек (вариант 2) в дозе 20 мг/кг показал интенсэффективность 91,07%. Субстанция никлозамида в этой же дозе оказалась не эффективна при геменолелидозе, ИЭ составила 40,47%.

В эксперименте по изучению нематодоцидной активности никломека и субстанции ивермектин в дозе 0,04 мг/кг (по ивермектину) при экспериментальном трихинелезе белых мышей установили, что никломек (вариант 1) показал интенсивность 67,04%, никломек (вариант 2) – 62,5%, а субстанция ивермектин – 23,79%. Никломек высокоэффективен при геменолепидозе в дозе 5 -10 раз меньше, при трихинеллезе мышей в дозе в 5 раз меньше, чем общепринятая терапевтическая доза субстанций никлозамида и ивермектина. В дальнейших исследованиях использовали никломек (вариант 1).

Результаты изучения субхронической токсичности никломека.

Проведенные исследования позволяют заключить, что введение препарата крысам в дозе 1/10 и 1/100 от LD₅₀ приводят к повышению индикаторных ферментов печени, креатинина и снижению общего белка сыворотки крови на 14-е сутки после введения препарата, что указывает на незначительную гепатотоксичность завышенных доз лекарственного средства. Данные показатели нормализуются через 21 день после отмены препарата. Введение препарата в дозе 1/10 от LD₅₀ в течение 14 суток приводит к нарушениям со стороны мочевыделительной системы в виде увеличения мочевины сыворотки крови, снижению концентрирующей способности почек, о чем свидетельствует снижение плотности мочи и суточного диуреза. Однако данные показатели к 21-му дню после отмены препарата не отличаются от показателей контрольной группы. Введение животным никломека в дозе 1/100 от LD₅₀ не приводит к статистически значимым изменениям со стороны мочевыделительной системы. Показатели клинического анализа периферической крови у животных опытных групп достоверно не отличаются от тех же показателей контрольных животных на всем протяжении опыта. Длительное введение препарата никломек крысам в испытанных дозах не приводит к изменениям показателей, характеризующих состояние ЦНС и работоспособности животных. Массовые коэффициенты органов у животных опытных групп достоверно не отличаются от показателей контрольных групп.

Проведенные исследования **местно-раздражающего действия** позволяют заключить, что никломок при накожных аппликациях не вызывает каких-либо изменений кожного покрова.

Результаты испытаний эффективности никломека при гельминтозах овец. Эффективность действия никломека (вариант 1) изучали в двух лекарственных формах (суспензия в дозе 1 мл/кг и порошок 0,2 г/кг) при нематодозах и цестодозах овец. По результатам эксперимента в Самарской области в хозяйстве «Красный путь» установлено, что препарат показал высокую интенсэффективность как в виде порошка (97%), так и в виде суспензии (97,92%) при мониезиозе овец. ИЭ суспензии при стронгилятозах пищеварительного тракта овец составила 98,31% а порошка 98,36%. В ООО «Агроресурс» (Самарская область) никломок в форме суспензии проявил интенсэффективность при стронгилятозах 97,8 %, в форме порошка – 94,3 %, при мониезиозе овец ИЭ никломека в форме порошка и суспензии составила 100 %.

По результатам клинических испытаний никломека в форме суспензии при гельминтозах овец, проведенных в Калининградской области, установлена интенсэффективность никломека при нематодирозе – 97%, при стронгилятозах – 96,5%, при трихоцефалезе – 87,5%, при мониезиозе – 100%.

Результаты опыта, проведенного в Московской области представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Сравнительная эффективность никломека и субстанции ивермектина при стронгилятозах овец

Препарат	Доза, мг/кг по ДВ	Число овец в группе	Инвазированность овец в группе до обработки		ИИ овец после лечения, экз.		ИЭ, %	
			нематодурами	другими стронгилятами	нематодурами	другими стронгилятами	нематодурами	других стронгилятозах
никломок	0,05	10	88,5±4,7	205,2±7,1	11,4±1,2	11,4±1,2	87,4	94,4
никломок	0,1	10	90,2±5,0	197,6±6,8	0	0	100	100
ивермектин субстанция	0,05	10	87,4±4,8	201,3±7,0	69,3±4,2	180,4±6,7	25,9	12,9
контр. группа	-	9	91,5±4,9	198,0±6,9	93,6±5,3	207,2±7,0	0	0

В этом эксперименте никломек в дозе 0,1 мл/кг показал 100% интенсэфективность при стронгилятозах пищеварительного тракта, 100% при нематодирозе, в дозе 0,05 мг/кг - 94,4% и 87,4% соответственно. Ивермектин субстанция оказалась не эффективной в дозе 0,05 мг/кг.

В Орловской области провели сравнительное испытание эффективности никломека и препарата альвет. Никломек в дозе 0,2 г/кг оказал 100% эффективность действия при стронгилятах пищеварительного тракта, диктиокаул, мониезий и нематодир. Альвет показал низкую эффективность при стронгилятозах (ИЭ 58,5%) и диктиокаулезе (ИЭ 16,7%), но оказался высокоэффективен (100%) при мониезиозе и нематодирозе. В этой серии исследований интенсэфективность никломека составила при стронгилятозах ЖКТ 94,3–100%, мониезиозе 97–100%, нематодирозе – 97%, трихоцефалезе – 87,5%, диктиокаулезе – 100%.

2.3.5. Результаты доклинических и клинических испытаний лекарственного средства монизен форте

Острую токсичность монизен форте изучали при его парентеральном и пероральном введении. При однократном подкожном введении препарата белым мышам установлено LD_{50} 2524±91,5 мг/кг. При внутрижелудочном введении монизен форте белым мышам LD_{50} составляет 953,82±156 мг/кг. По результатам исследований согласно общепринятой гигиенической классификации ГОСТ 12.1.007-76 монизен форте относится к 3-му классу опасности – умеренно токсичные соединения.

При изучении кумулятивных свойств монизена форте установлено, что коэффициент кумуляции препарата составил 1,9. Согласно классификации по Л.И. Медведю монизен форте относится к препаратам с выраженной кумуляцией.

Исследование субхронической токсичности монизен форте. Клинический анализ периферической крови опытных групп показал, что 7-дневное подкожное введение препарата приводит к снижению гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов периферической крови. Также установлено

достоверное повышение активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, концентрации билирубина, снижение общего белка, что указывает на гепатотоксическое действие препарата. Отмечаются достоверные изменения показателей функциональной активности почек (повышение креатинина, мочевины и снижение плотности мочи). Показатели ВДА (вертикальная двигательная активность), ГДА (горизонтальная двигательная активность), время удержания на стержне животных опытных групп достоверно снижены по сравнению с контрольными. Установлено достоверное снижение динамики среднесуточного прироста живой массы и увеличение коэффициента массы печени у животных опытных групп на 7-е сутки эксперимента. После отмены препарата к 30-м суткам наблюдается положительная динамика восстановления данных показателей. Полученные данные необходимо учитывать при назначении препарата монизен форте целевым животным, т.е. не допускать многократного введения препарата в течение длительного времени.

Местно-раздражающее действие и аллергизирующие свойства монизен форте изучали на кроликах и установили, что монизен форте обладает слабой степенью ответной реакции на раздражение у кроликов. Нанесение разрешающей дозы препарата сенсibilизированным кроликам не вызывает значимую ответную реакцию со стороны слизистой оболочки глаза и кожного покрова, что говорит об отсутствии аллергизирующих свойств монизен форте.

Иммунотоксичность монизен форте. Препарат не оказывает как стимулирующего, так и ингибирующего действия на клеточный иммунитет животного при однократном парентеральном введении в дозах 1/10 и 1/100 ЛД₅₀. Установлено отсутствие влияния препарата на гуморальный иммунитет в реакции локального гемолиза. Монизен форте не обладает иммунотоксическим действием на организм животных в терапевтической и в повышенных дозах.

Переносимость монизен форте при его многократном подкожном введении овцам в терапевтической и повышенной дозах. Проведенные исследования позволяют заключить, что монизен форте при ежедневных

однократных, подкожных введениях в течение 7 суток в одно-, дву- и трехкратных дозах обладает гепатотоксическим и нефротоксическим действием, на что указывают изменения гематологических и биохимических показателей крови, а также снижение среднесуточных привесов у животных опытных групп. После отмены препарата к 30-м суткам наблюдается положительная динамика восстановления данных показателей. На 3–5-е сутки после отмены препарата животные всех групп были активными, реакция на внешние раздражители сохранена, аппетит удовлетворительный.

Фармакокинетика и динамика выведения ивермектина и празиквантела после применения препарата монизен форте. При анализе фармакокинетических параметров препарата после его однократного подкожного введения было установлено среднее значение максимальной концентрации ивермектина через 2 суток - 28,7 нг/мл. Через 7 суток ивермектин обнаруживали в следовых количествах (11 нг/мл). Результаты анализа представлены на рисунке 5.

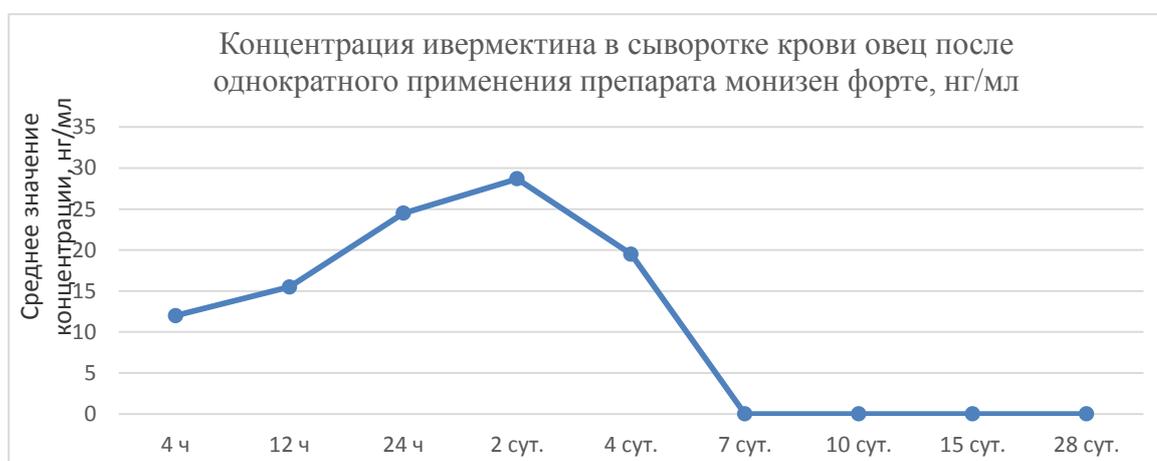


Рис. 5 - Динамика изменения концентрации ивермектина в сыворотке крови овец после применения препарата монизен форте

Максимальные концентрации празиквантела составляли 262,5 нг/мл (через 4 часа). Далее концентрация празиквантела в сыворотке крови последовательно снижалась до минимальных значений: через 2 суток средняя концентрация - 80,7 нг/мл, через 4 суток – 57,5 нг/мл. Результаты анализа представлены на рисунке 6.

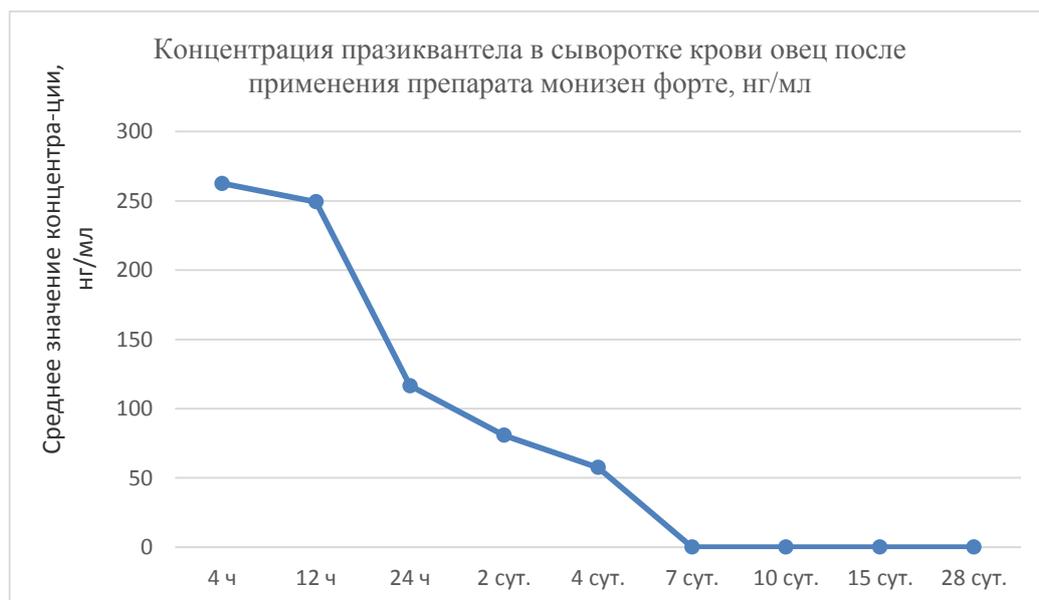


Рис. 6 - Динамика изменения концентрации празиквантела в сыворотке крови овец после применения препарата монизен форте

После двукратного подкожного введения монизена форте козам в дозе 1 мл на 15 кг массы тела установлена максимальная концентрация ивермектина в молоке ($15,2 \pm 2,7$ мкг/кг) через 4 суток. Через 10 суток концентрации ивермектина были ниже предела детектирования метода. Празиквантел, как исходное соединение (аналит), в молоке коз не обнаруживался уже через 12 часов после введения препарата. Через 30 дней после второго введения препарата ивермектин регистрировали в печени (11,6 мкг/кг), в сальниковом жире (13,6 мкг/кг), максимальную концентрацию ивермектина обнаружили в мышечной ткани с места инъекции (16,0 мкг/кг). Празиквантел обнаружен не был. Через 35 суток после введения монизена форте остаточные количества ивермектина и празиквантела ни в одном из образцов органов и тканей не обнаружили. Основываясь на полученных результатах, рекомендован срок убоя овец на мясо не ранее чем через 35 суток после последнего применения препарата.

Изучение эффективности монизен форте при пероральном применении.

В Орловской области провели сравнительные испытания терапевтической эффективности препаратов монизен форте и альвет при цестодозах и нематодозах овец. В результате исследований монизен форте оказался высокоэффективен

(100%) при стронгилятозах, диктиокаулёзе, нематодирозе и мониезиозе. Препарат сравнения альвет при стронгилятозах показал интенсэфективность 58,5 %, диктиокаулезу – 16,7%, при мониезиозе и нематодирозе – 100%.

В результате опыта, проведенного в Курской области, установлена высокая эффективность препарата – ЭЭ 100% при мониезиозе, нематодозах желудочно-кишечного тракта и легких (стронгилятозах, трихоцефалезе, диктиокаулезу), а также при двукратном применении с интервалом 14 суток – при энтомозах (мелофагозе, бовиколезу). При дикроцелиозе в этом эксперименте препарат показал экстенсэфективность 80%.

Результаты исследования эффективности монизена форте при парентеральном способе введения. В результате эксперимента, проведенного в Курской области, установлена 100 % эффективность действия препарата в дозе 1 мл на 20 кг однократно, подкожно при мониезиозе, стронгилятозах желудочно-кишечного тракта, мелофагозе и бовиколезу, иксодидозе овец. В эксперименте, проведенном в Рязанской области, препарат проявил при мониезиозе ЭЭ=96 %, при стронгилятозах ЖКТ и нематодирозе овец экстенсэфективность составила 100 %.

В результате эксперимента, проведенного в Рязанской области (ООО «Авангард») на 72 овцах, установлено, что монизен форте обладает выраженным нематодоцидным действием, высокоэффективен при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта и стронгилоидозе (ЭИ 90,9–93,3%), а также против кровососок *M. ovinus* (ЭЭ 100%).

В Калининградской области изучили эффективность внутримышечного введения монизена форте в дозе 1 мл на 15 кг массы тела овец однократно при нематодозах, мониезиозе и трематодозах. Экстенсэфективность препарата против стронгилят пищеварительного тракта составила 97,8%, при мониезиозе ЭЭ - 85,7%, при фасциолезу ЭЭ– 71,4%, дикроцелиозе 55,6%. Полученные в этом эксперименте результаты исследований дают основание рекомендовать монизен форте для лечения и профилактики стронгилятозов, мониезиоза и для профилактики фасциолеза и дикроцелиоза овец.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что иверсан при двукратном применении овцам в терапевтической и 3-кратной терапевтической дозах не оказывает побочного действия. Максимальная концентрация ивермектина в сыворотке крови наблюдается через 24 часа, в молоке через 2 суток после введения препарата. Убой овец на мясо допускается через 28 суток после дегельминтизации.

2. Иверсан высокоэффективен при индивидуальном и групповом применении овцам при диктиокаулезе, трихоцефалезе, ларвальных и имагинальных формах стронгилятозов желудочно-кишечного тракта и стронгилоидоза, а также против возбудителя эстроза. При двукратном применении с интервалом в 14 суток высокоэффективен при псороптозе, мелофагозе, бовиколезе.

3. Разработана технология получения парентеральной имплантируемой системы пролонгированного действия с включением в лекарственную форму сополимеров молочной и гликолевой кислот, обеспечивающих длительное высвобождение действующего вещества и поддержание его терапевтических концентраций в организме овец.

4. Установлен оптимальный состав препарата иверлонг 1: 50 мг/мл ивермектина, вспомогательные компоненты - PLGA, N-метилпирролидон, триацетин.

5. Разработана схема применения иверлонга 1 для профилактики желудочно-кишечных стронгилятозов и диктиокаулеза, а также предотвращения контаминации пастбищ инвазионным началом. Рекомендовано применение иверлонга 1 овцам в дозе 1 мг/кг (по ивермектину) в течение пастбищного сезона дважды с интервалом в 2,5-3 месяца, что обеспечивает освобождение животных от нематодозов и защиту их от повторного заражения в течение всего пастбищного периода.

6. Установлен оптимальный состав препарата иверлонг 2: ивермектин – 5 мг/мл, празиквантел 61 мг/мл, вспомогательные вещества PLGA и N-метилпирролидон.

7. Установлено, что иверлонг 2 при однократном введении в желудок является умеренно токсичным соединением. В соответствии с ГОСТ 12. 1007–76 препарат относится к 3-му классу опасности. Иверлонг 2 не обладает местно-раздражающим, аллергизирующим, иммунотоксическим действием. Максимальная концентрация ивермектина в сыворотке крови установлена через 48 часов, минимальная через 30 суток. Максимальная концентрация празиквантела определена через 4 часа, минимальная через 7–10 суток.

8. Однократное введение иверлонга 2 в дозе 1,5 мл/10 кг позволяет освободить овец от стронгилят, нематодирозов, трихоцефал и мониезий, а также профилактировать заражение ягнят нематодозами на протяжении двух месяцев.

9. Разработан супрамолекулярный комплекс никломек с помощью механохимической технологии. Определен оптимальный состав препарата никломек: никлозамид 10 мг/мл, ивермектин 0,05 мг/мл, ПВП 89,95 мг/мл.

10. Установлено, что никломек при однократном введении в желудок является малотоксичным соединением. В соответствии с ГОСТ 12. 1007–76 препарат относится к 4-му классу опасности. Никломек не обладает местно-раздражающим действием.

11. Определена эффективная терапевтическая доза никломека 1 мл/кг (0,05 мг/кг по ивермектину, 10 мг/кг по никлозамиду) при стронгилятозах пищеварительного тракта, нематодирозе, трихоцефалезе, мониезиозе.

12. Разработан лекарственный препарат монизен форте для парентерального и орального введения. Монизен форте относится к 3-му классу опасности – умеренно токсичные соединения. Препарат обладает выраженной кумуляцией, не обладает местно-раздражающим, аллергизирующим, иммунотоксическим действием на организм животных. Максимальная концентрация ивермектина в сыворотке крови определена через 2 суток, празиквантела – через 4 часа после применения препарата. Максимальные концентрации ивермектина в молоке коз

были отмечены через 4 суток после второго применения. Празиквантел в молоке коз не был обнаружен. Убой овец на мясо допускается через 35 суток после дегельминтизации.

13. При индивидуальном, групповом применении перорально, а также парентерально в дозе 1 мл/20 кг однократно монизен форте высокоэффективен при стронгилятозах пищеварительного тракта, диктиокаулезе и нематодирозе, мониезиозе, иксодидозе. Препарат высокоэффективен при мелофагозе и бовиколезе при двукратном применении в этой же дозе с интервалом в 14 суток.

4. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В работе предложены теоретические и практические подходы к созданию новых противопаразитарных препаратов, которые можно использовать для дальнейших разработок. Приведены результаты исследований эффективности нового препарата иверсан при паразитозах овец, разработана инструкция по его применению мелкому рогатому скоту. Иверсан внедрен в производство, выпускается в промышленных масштабах. Активно применяется ветеринарной службой Южного федерального округа РФ для борьбы с паразитами овец. При широком применении иверсана возможно появление результатов, позволяющих расширить его спектр действия. Так, получен запрос от животноводов Таджикистана и Узбекистана на разработку схемы применения иверсана верблюдам. Есть запрос от ветеринарных врачей о разработке схем применения иверсана групповым способом для лошадей и крупного рогатого скота. Впервые разработаны методические подходы к созданию противопаразитарных препаратов пролонгированного типа иверлонг 1 и иверлонг 2. Эти подходы в ветеринарной паразитологии применены впервые и имеют большие перспективы развития для создания других лекарственных препаратов пролонгированного действия. Увеличение длительности противопаразитарного действия ивермектина в препарате иверлонг 1 до 2,5 месяцев позволяет осуществлять длительную защиту овец от паразитов при ведении отгонного овцеводства и рекомендуется для

дальнейшего изучения и внедрения в производство. Не менее интересен и перспективен для дальнейшего изучения и внедрения в производство антипаразитарный комплекс никломок, обладающий не только большей эффективностью, но и меньшей токсичностью, чем у исходных фармацевтических субстанций. Подобранные оптимальное сочетание действующих и вспомогательных веществ позволит наладить его промышленное производство и успешно включить никломок в схемы борьбы с гельминтозами овец. Разработанные две лекарственные формы антипаразитарного препарата монизен форте зарегистрированы Россельхознадзором РФ в установленном порядке, выпускаются промышленным способом, применяются не только в России, но и за рубежом. Препарат имеет уникально широкий спектр действия при паразитозах овец и позволяет успешно лечить и профилактировать большинство гельминтозов и арахноэнтомозов мелкого рогатого скота. Необходимо более тщательное изучение его эффективности при ряде гельминтозов овец. Перспективны разработки новых схем его применения при паразитозах не затронутых в работе. Полученные результаты исследований позволяют расширить арсенал средств борьбы с паразитами овец. Основные научные положения работы и полученные практические результаты рекомендуется использовать ветеринарным специалистам при планировании и проведении противопаразитарных мероприятий, а также в учебном процессе студентам и слушателям курсов повышения квалификации в ветеринарных вузах и на ветеринарных факультетах.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК Министерства наука и высшего образования РФ

1. **Енгашева Е.С., Дорожкин В.И., Кедик С.А., Суслов В.В., Петрова Е.А.** Результаты исследований комбинированного препарата на основе ивермектина и празиквантела // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2015. – № 4 (16). – С. 81-84.

2. Колесников В.И., **Енгашева Е.С.**, Суслов В.В., Кошкина Н.А., Киц Е.А., Лоптева М.С., Филимонов Д.Н. Эффективность нового препарата пролонгированного действия «иверлонг 2» при стронгилятозах овец // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 4. – С. 95-98.
3. **Енгашева Е.С.** Оценка хронической токсичности супрамолекулярного комплекса никломек // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2016. – № 4. – С. 190-194.
4. **Енгашева Е.С.**, Архипов И.А., Садов К.М. Эффективность супрамолекулярного комплекса никломек, созданного на основе инклозамида и ивермектина по механохимической технологии, при гельминтозах животных // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2016. – № 4. – С. 90-94.
5. **Енгашева Е.С.** Острая токсичность и кумулятивные свойства препарата пролонгированного действия иверлонг 2 // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 2. – С. 15-19.
6. **Енгашева Е.С.** Токсикологическая оценка супрамолекулярного препарата никломек, полученного путем механохимической технологии // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 4. – С. 45-49.
7. **Енгашева Е.С.** Оценка субхронической токсичности препарата иверлонг 2 // Международный вестник ветеринарии. – 2016. – № 3. – С. 46-52.
8. Архипов И.А., **Енгашева Е.С.**, Халиков С.С., Душкин А.В. Инновационная технология антигельминтных препаратов // Ветеринария. – 2016. – № 12. – С. 3-10
9. Суслов В.В., **Енгашева Е.С.**, Кедик С.А., Шняк Е.А., Максимова П.О. Пролонгированные формы антигельминтных препаратов // Российский паразитологический журнал. – 2016. Т. 38. – № 4. – С. 539-546.
10. **Енгашева Е.С.** Оценка иммунотоксических свойств препарата иверлонг 2 // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 5. – С. 46-49.

11. **Енгашева Е.С.,** Архипов И.А., Халиков С.С. Испытание супрамолекулярных комплексов альбендазола, никлозамида на лабораторных моделях при цестодозах и нематодозах // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 9. – С. 73-77.
12. **Енгашева Е.С.** Оценка раздражающего действия препарата иверлонг 2 // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2016. – № 17. – С. 170-172.
13. Колесников В.И., **Енгашева Е.С.,** Кошкина Н.А. Эффективность суспензии празиквантела при мониезиозе овец // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2016. – № 17. – С. 203-205.
14. **Енгашева Е.С.** Оценка местно-раздражающего действия супрамолекулярного комплекса никломек, полученного по механохимической технологии // Российский журнал Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2017. – № 3 (23). – С. 103-105.
15. **Енгашева Е.С.,** Колесников В.И., Дорожкин В.И. Изучение эффективности препарата пролонгированного действия «иверлонг 2» на овцах, зараженных нематодами. // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2017. – № 1. – С. 6-11.
16. **Енгашева Е.С.,** Архипов И.А., Халиков С.С. Эффективность никломека при стронгилятозах пищеварительного тракта овец // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями. – 2017. – № 18. – С. 156-158.
17. Колесников В.И., Кошкина Н.А., Лоптева М.С., Горячая Е.В., **Енгашева Е.С.,** Енгашев С.В. Эффективность защиты овец от заражения нематодами желудочно-кишечного тракта // Ветеринария сельскохозяйственных животных. – 2017. – № 12. – С. 6-9.
18. **Енгашева Е.С.,** Енгашев С.В., Колесников В.И., Кошкина Н.А., Киц Е.А. Монизен форте при эстрозе овец // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. – № 4. – С. 102-104.

19. Енгашев С.В., **Енгашева Е.С.**, Колесников В.И., Лоптева М.С., Кошкина Н.А. Эффективность препарата Никломек против нематод и цестод желудочно-кишечного тракта овец // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2018. – № 3. – С. 68-70.
20. **Енгашева Е.С.** Методические рекомендации по применению препарата пролонгированного действия иверлонг при паразитарных болезнях сельскохозяйственных животных // Российский паразитологический журнал. – 2018. Т. 12. – № 2. – С. 104-107.
21. Колесников В.И., Кошкина Н.А., Лоптева М.С., Енгашев С.В., **Енгашева Е.С.** Никломек – эффективный антигельминтик для овец и коз // Сельскохозяйственный журнал. – 2018. Т. 2. – № 11. – С. 76-81.
22. Енгашев С.В., Новак М. Д., **Енгашева Е.С.** Изучение эффективности препарата иверсан при паразитарных болезнях овец и свиней//Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. -2019. - №2.-С.42-45.
23. **Енгашева Е.С.**, Колесников В.И. МОНИЗЕН® форте при паразитарных болезнях овец // Международный вестник ветеринарии. – 2020. - №2. – С.84-87.

Патенты

24. Патент № 2495673 Российская Федерация, МПК А61К 36/06, 33/14. Способ лечения и профилактики псороптоза овец : заявлено 10.10.12., опубликовано 20.10.2013, Бюл. № 29 / **Енгашева Е.С.**
25. Патент № 2568906 Российская Федерация, МПК А/61К 31/35, 33/00. Способ лечения паразитарных болезней сельскохозяйственных и плотоядных животных : заявлено 25.12.14, опубликовано 20.11.2015, Бюл. № 32 / Енгашев С.В., **Енгашева Е.С.**, Кузнецов Ю.Е., Кузнецова Н.В., Даугалиева Э.Х., Гаврилова Н.А., Мелнис Р.И., Акбаев Р.М., Пашкин А.В.
26. Патент № 2611387 МПК А61К 31/185, 31/47, 31/495, 31/765, 36/06, 33/10. Способ получения противопаразитарного препарата пролонгированного действия для животных: заявлено 12.04.2016, опубликовано 21.02.2017,

- Бюл. № 6 / **Енгашева Е.С.**, Кедик С.А., Шняк Е.А., Суслов В.В., Даугалиева Э.Х., Енгашева И.В., Кустарева И.А.
27. Патент № 2635514 МПК 31/00, 31/609, 47/30, 33/10, 31/7048. Лекарственное средство для лечения гельминтозов животных : заявлено 12.10.2016, опубликовано 13.11.2017, Бюл. № 32 / **Енгашева Е.С.**, Халиков С.С., Архипов И.А.
28. Патент № 2659174 МПК А61К 9/52, 31/235/, 31/35, 31/365, 33/10, 33/14. Противопаразитарная композиция для защиты сельскохозяйственных животных: заявлено 31.08.2017, опубликовано 28.06.2018, Бюл. № 19 / **Енгашева Е.С.**, Суслов В.В., Кедик С.А., Шняк Е.А.
29. Патент № 2709535 МПК А61К 31/495, 31/7048, 47/10, 47/22, 33/00. Способ профилактики и лечения паразитарных болезней сельскохозяйственных животных и птиц: заявлено 22.01.2019, опубликовано 18.12.2019, Бюл. № 35 / Дорожкин В.И., **Енгашева Е.С.**, Енгашев С.В.

Монография

30. Инновационный антигельминтик – супрамолекулярный комплекс никломек: монография / **Е.С. Енгашева**, И.А. Архипов, С.С. Халиков. – М.: РИОР, 2018. – 156 с. – (Научная мысль).

Публикации, индексируемые в Web of Science и Scopus

31. Engashev S.V., **Engasheva E.S.**, Kolesnikov V.I., Orobets V.A., Lutsuk S.N. The efficacy of ivermectin with prolonged action, on the basis of biodegradable polymers, at nematodes of sheep//Research Journal of pharmaceutical, biological and chemical sciences 2017; 8(6): 610-613
32. Engashev S., **Engasheva E.**, Kolesnikov V., Koshkina N., Lopteva M., Katkov K. Effectiveness of the new iverlong prolonged-release drug for gastrointestinal nematodes in sheep // Innovative technologies in science and education, 2020; 06011

33. **Engasheva E.S.**, Dorozhkin V. I., Pavlenko G.I., Volkov A.A., Nikanorova A.M. Study of the Toxicity of the Drug Monizen® Forte // Pharmacophore. 2021; 12(2):66-70 <https://doi.org/10.51847/3BCqGpJb61>
34. **Ekaterina S. Engasheva**, Vasiliy I. Dorozhkin Determination of the timing of slaughter of sheep after the use of the drug MONIZEN® forte // International Conference on Food Industry, Economy and Security. 2021; 37, 00042 <https://doi.org/10.1051/bioconf/20213700042>

Публикации в материалах конференций и других научно-практических изданиях

35. Колесников В.И., Лоптева М.С., Кошкина Н.А., Горячая Е.В., **Енгашева Е.С.**, Енгашев С.В. Эффективность новой инъекционной формы препарата «монизен форте» при гельминтозах коз // В сборнике: Инновации и современные технологии в производстве и переработке сельскохозяйственной продукции. Материалы международной научно-практической конференции. 2016. С. 592-595.
36. Колесников В.И., **Енгашева Е.С.**, Енгашев С.В., Кошкина Н.А., Лоптева М.С., Горячая Е.В. Эффективность защиты овец от заражения нематодами желудочно-кишечного тракта // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. 2016. Т. 2. № 9. С. 274-277.
37. Колесников В.И., Кошкина Н.А., Лоптева М.С., Горячая Е.В., Енгашев С.В., **Енгашева Е.С.** Празиквантел – эффективный антигельминтик при мониезиозе овец // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. 2016. Т. 2. № 9. С. 280-283.
38. Колесников В.И., Лоптева М.С., Кошкина Н.А., Горячая Е.В., **Енгашева Е.С.**, Енгашев С.В. Эффективность действия антигельминтных препаратов на основе авермектиновых соединений при смешанных паразитозах коз // В

- сборнике: Современные проблемы общей и частной паразитологии. Материалы II Международного паразитологического форума. Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины; Зоологический институт РАН. 2017. С. 132-136.
39. Коробатова Т.Д., Кедик С.А., Суслов В.В., **Енгашева Е.С.**, Шняк Е.А. Изучение влияния условий процесса инкапсулирования ивермектина в проточном режиме на характеристики полимерных микрочастиц // В сборнике: Современные проблемы химической науки и фармации. Сборник материалов VI Всероссийской конференции с международным участием (к 50-летию Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова). 2017. С. 211-212.
40. **Енгашева Е.С.** Клинические испытания препаратов пролонгированного действия и супрамолекулярного комплекса // В сборнике: «Современные проблемы зоологии и паразитологии: достижения и перспективы» Сборник научных статей по итогу международного симпозиума. 2017, Кишинев.
41. Кедик С.А., Суслов В.В., Шняк Е.А., **Енгашева Е.С.**, Вдовина И.С. Разработка методики и изучение кинетики высвобождения ивермектина из экспериментального противопаразитарного препарата пролонгированного действия // В сборнике: Научные достижения современной науки: новация, история, действительность, перспективы и практика реализации. Сборник научных статей по итогам международной научно-практической конференции. 2017. С. 217-220.
42. Колесников В.И., Лоптева М.С., **Енгашева Е.С.**, Енгашев С.В. Терапевтическая эффективность нового антигельминтика иверсан при нематодозах мелкого рогатого скота // В сборнике: Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности. 2017. С. 314-318.
43. **Енгашева Е.С.** Иверлонг – новый препарат пролонгированного действия при паразитарных заболеваниях сельскохозяйственных животных // В сборнике: Наука и инновации в современных условиях. Сборник статей

международной научно-практической конференции: в 4 частях. 2017. С. 70-78.

44. **Енгашева Е.С., Колесников В.И., Енгашев С.В.** Препарат пролонгированного действия иверлонг при нематодозах овец // В сборнике: Приоритетные научные направления: от теории к практике. сборник материалов XXXV Международной научно-практической конференции. 2017. С. 7-10.
45. **Енгашева Е.С.** Клинические испытания супрамолекулярного комплекса никломек, полученного путем механохимической технологии // В сборнике: Современные проблемы общей и частной паразитологии. Материалы II Международного паразитологического форума. Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины; Зоологический институт РАН. 2017. С. 93-96.
46. **Енгашева Е.С., Архипов И.А., Садов К.М., Новиков Д.Д.** Клинические испытания супрамолекулярного комплекса никломек при гельминтозах овец // В сборнике: Современные проблемы общей и прикладной паразитологии. Материалы XII научно-практической конференции памяти профессора В.А. Ромашова. ФГБУ «Воронежский государственный заповедник». 2018. С. 97-101.
47. **Енгашева Е.С., Москалев В.Г.** Клинические испытания препарата «Монизен форте» // В сборнике научных трудов международной учебно-методической и научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения академика Скрябина К.И. 2018. – С. 138-140.
48. **Енгашева Е.С., Москалев В.Г., Муромцев А.Б.** Эффективность действия препарата Монизен форте при гельминтозах и арахно-энтомозах овец // Сборник научных статей по материалам международной научной конференции: Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями, посвященная 90-летию со дня рождения А.С. Бессонова. – 2019. – С. 205-209.

Методические рекомендации

49. **Енгашева Е.С., Дорожкин В.И., Павленко Г.И., Архипов И.А.** «Методические рекомендации по применению супрамолекулярного комплекса Никломек для профилактики и лечения гельминтозов мелкого рогатого скота». – 2021. – 9 с.
50. **Енгашева Е.С., Дорожкин В.И., Павленко Г.И., Архипов И.А., Халиков С.С.** «Методические рекомендации по технологии приготовления супрамолекулярного комплекса Никломек для профилактики и лечения гельминтозов мелкого рогатого скота». – 2021. – 20 с.