

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР – ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
ВЕТЕРИНАРИИ ИМЕНИ К.И. СКРЯБИНА И Я.Р. КОВАЛЕНКО РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ НАУК
(ФГБНУ «ФНЦ ВИЭВ РАН»)

На правах рукописи

Гламаздин Игорь Игоревич

**АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА
АЛЬБЕНДАЗОЛА НА ОСНОВЕ НАНОРАЗМЕРНЫХ СИСТЕМ
ДОСТАВКИ**

1.5.17. Паразитология

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук,
профессор И.А. Архипов

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

	ВВЕДЕНИЕ.....	5
1.	ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1.	Эффективность альбендазола и его лекарственных форм при гельминтозах животных.....	11
1.2.	Токсические свойства альбендазола.....	21
1.3.	Средства адресной доставки лекарственных препаратов и другие методы повышения их эффективности.....	25
2.	СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1.	Материалы и методы.....	35
2.2.	Результаты исследований.....	50
2.2.1.	Антигельминтная эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола, полученных по механохимической технологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System на лабораторной модели.....	50
2.2.1.1.	Испытание на модели <i>Trichinella spiralis</i>	50
2.2.1.2.	Испытание на модели <i>Hymenolepis nana</i>	50
2.2.2.	Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола при основных гельминтозах овец и крупного рогатого скота.....	54
2.2.2.1.	Эффективность комплексов при нематодирозе и других стронгилятозах пищеварительного тракта овец.....	54
2.2.2.2.	Титрация терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола при желудочно-кишечных стронгилятозах овец.....	56
2.2.2.3.	Испытание препарата при мониезиозе овец.....	58
2.2.2.4.	Активность препарата при диктиокаулезе молодняка овец.....	58
2.2.2.5.	Активность препарата при трихоцефалезе овец.....	61
2.2.2.6.	Эффективность препарата против аноплоцефалят разных видов...	63
2.2.2.7.	Эффективность препарата против половозрелых и личинок стронгилят сычуга овец.....	63
2.2.2.8.	Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола	

	против неполовозрелых и половозрелых <i>Fasciola hepatica</i>	66
2.2.2.9.	Испытание препарата при дикроцелиозе овец.....	68
2.2.2.10.	Овоцидные свойства препарата.....	68
2.2.2.11.	Титрация терапевтической дозы препарата при стронгилятозах пищеварительного тракта молодняка крупного рогатого скота.....	71
2.2.2.12.	Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота.....	73
2.2.2.13.	Испытание препарата при мониезиозе телят.....	75
2.2.3.	Токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола.....	77
2.2.3.1.	Острая токсичность препарата при введении в желудок.....	77
2.2.3.2.	Раздражающее действие препарата на кожу и слизистые оболочки.....	80
2.2.3.3.	Кумулятивные свойства препарата.....	80
2.2.3.4.	Субхроническая токсичность препарата.....	81
2.2.3.5.	Оценка препарата на эмбриотоксическое и тератогенное действие.....	89
2.2.4.	Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец.....	93
2.2.4.1.	Клинические и гематологические показатели овец после введения увеличенных доз препарата.....	93
2.2.4.2.	Биохимические показатели овец после введения препарата.....	98
2.2.4.3.	Влияние препарата на организм крупного рогатого скота.....	101
2.2.5.	Комиссионное испытание препарата при смешанной инвазии овец.....	109
2.2.6.	Производственное испытание препарата при желудочно- кишечных стронгилятозах овец.....	111
3.	ОБСУЖДЕНИЕ.....	113
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
	ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	124

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	152

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Животноводству принадлежит основная роль в обеспечении населения страны высококачественными продуктами питания. Однако, этой отрасли сельского хозяйства огромный ущерб причиняют гельминтозы, в том числе диктиокаулез, нематодироз, остертагиоз, мониезиоз, фасциолез и другие болезни, которые широко распространены в разных зонах страны и причиняют большой экономический ущерб вследствие снижения продуктивности животных и нередко падежа, особенно молодняка [47, 52, 67, 78]. Так, потери прироста массы тела овец составляют в среднем за год при диктиокаулезе 4,9 кг, нематодирозе 3,9 кг, гемонхозе 3,4 кг, мониезиозе 4,1 кг, фасциолезе 4,1 кг. Кроме того, снижается настриг шерсти на 0,2–0,6 кг на голову в год [69]. Часто гельминтозы протекают в смешанной форме и при этом ущерб значительно повышается [17].

Степень разработанности темы. Для лечения животных при гельминтозах наиболее часто применяют альбендазол и его лекарственные формы [16]. Препарат, обладая широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и трематод, успешно используют в медицине, а также ветеринарии на разных видах животных [152].

Альбендазол высоко эффективен против нематод, в том числе и на пре-имагинальной стадии. Эффективность его против стронгилоидов, трихоцефал несколько ниже. Препарат снижает зараженность животных имагинальными фасциолами, но не активен против молодых *Fasciola hepatica* [12]. Альбендазол в дозе 400 мг трое суток подряд показал 81–100%-ную эффективность против нематод у человека при испытании на 870 пациентах [177]. Кроме того, препарат успешно испытан для лечения цистицеркоза, эхинококкоза и других гельминтозов человека [99, 153].

Фармако-токсикологические свойства альбендазола достаточно полно изучены и указывают на безопасность применения по общетоксическим свойствам. ЛД₅₀ препарата при введении в желудок белым мышам и крысам

равна соответственно 5000 и 1500 мг/кг [177]. Недостатком препарата является наличие эмбриотропного действия, что не позволяет применять его в период беременности.

Согласно системы биофармацевтической классификации FDA [110], альбендазол относится к IV классу препаратов с низкой проницаемостью и плохой растворимостью, т. е. препарат имеет слабую биодоступность и плохо абсорбируется слизистой оболочкой кишечника.

Поэтому использование механических, химических подходов, методов комплексообразования типа «гость – хозяин» и приемов нанотехнологии позволит повысить растворимость, проницаемость, биодоступность и эффективность альбендазола и изменить его токсические свойства.

Цель и задачи исследований. Цель диссертационной работы заключается в изучении биологической активности супрамолекулярного комплекса альбендазола при основных гельминтозах овец, крупного рогатого скота и его токсических свойств.

Для выполнения данной цели были поставлены следующие задачи:

- изучить антигельминтную активность супрамолекулярных комплексов альбендазола с различными полимерами на лабораторных моделях *Trichinella spiralis* и *Hymenolepis nana*;

- изучить эффективность и установить оптимальные дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола при основных нематодозах, а также при мониезиозе и фасциолезе овец и молодняка крупного рогатого скота;

- установить показатели острой токсичности супрамолекулярного комплекса альбендазола на белых мышах и крысах;

- изучить подострую токсичность супрамолекулярного комплекса альбендазола и его эмбриотропные свойства;

- изучить влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец и крупного рогатого скота;

- провести комиссионные и производственные испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при смешанной инвазии овец.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты исследований вносят существенный вклад в механизм повышения эффективности антигельминтиков при адресной их доставке с использованием различных полимеров. Результаты исследования препарата использованы при разработке проекта Методики по применению супрамолекулярного комплекса альбендазола при гельминтозах животных, одобренной секцией «Инвазионные болезни животных» ФГБНУ «ВНИИП им. К.И. Скрябина» ФАНО (Протокол № 2 от 18 мая 2017 г.).

Методология и методы исследования.

Объектом исследования служили белые мыши, белые крысы, свободные от инвазии и экспериментально зараженные *T. spiralis* и *H. nana*, а также овцы разного возраста, и крупный рогатый скот, свободные от инвазии и спонтанно зараженные гельминтами.

При проведении исследований использовали следующие методы:

- гельминтологические – копрооволарвоскопические, гельминтологические вскрытия животных;
- токсикологические – изучение токсического действия супрамолекулярного комплекса альбендазола на белых мышцах, белых крысах и овцах;
- клинические – испытание переносимости препарата на овцах, крупном рогатом скоте и лабораторных животных;
- гематологические – исследования проб крови овец, крупного рогатого скота и белых крыс для изучения влияния препарата на организм животных;
- биохимические – исследования проб крови овец, крупного рогатого скота и белых крыс для изучения влияния препарата на организм животных;
- патогоанатомические – исследования внутренних органов белых крыс после введения повышенных доз препарата;
- статистические – математическая обработка и анализ полученных результатов методом вариационной статистики с определением критерия

достоверности (P) по Стьюденту с использованием компьютерной программы «Microsoft Office 2013».

Положения, выносимые на защиту:

- результаты испытаний активности супрамолекулярных комплексов альбендазола на лабораторных моделях *Trichinella spiralis* и *Hymenolepis nana*;
- результаты испытания эффективности супрамолекулярного комплекса альбендазола при основных нематодозах, а также мониезиозе и фасциолезе овец и крупного рогатого скота;
- показатели острой токсичности супрамолекулярного комплекса альбендазола на белых мышах и крысах при введении в желудок;
- результаты изучения подострой токсичности супрамолекулярного комплекса альбендазола;
- результаты изучения эмбриотропных свойств препарата;
- влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на клинические, гематологические и биохимические показатели овец и крупного рогатого скота;
- эффективность препарата при комиссионном и производственном испытании при смешанной инвазии овец.

Научная новизна. На основании полученных результатов установлено повышение активности супрамолекулярного комплекса альбендазола по сравнению с субстанцией препарата на лабораторной модели *T. spiralis* и *H. nana*, что обусловлено повышением растворимости и биодоступности препарата и наноразмерной доставки. Получена повышенная активность супрамолекулярного комплекса альбендазола в опытах на овцах и крупном рогатом скоте, спонтанно инвазированных стронгилятами пищеварительного тракта, диктиокаулами, мониезиями. Установлена терапевтическая доза препарата, равная 2,0 мг/кг по ДВ при основных гельминтозах овец и крупного рогатого скота. Установлены показатели острой и подострой токсичности препарата, который в терапевтической, 3 и 5 раз увеличенной дозах не оказывал отрицательного влияния на клинические, гематологические и биохимические показатели животных. Высокая по сравнению с базовым препаратом

эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола подтверждена при его комиссионном и производственном испытании на овцах при смешанной инвазии. Научная новизна работы подтверждена Патентом на изобретение.

Степень достоверности и апробация результатов. Все полученные результаты, научные положения, заключения основаны на анализе цифровых результатов экспериментальных исследований и на большом поголовье лабораторных и сельскохозяйственных животных, достоверность которых подвергнута статистическому анализу с использованием программного обеспечения.

Результаты исследований доложены:

- на научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями», Москва, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 гг.;

- на Всероссийской конференции с Международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья», Барнаул, 2014;

- на 1-м Международном дисциплинарном Симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии», Крым, Новый Свет, 2014;

- на XII-й научной конференции по паразитологии в Грузии, Тбилиси, 2014;

- 25-th International conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology, Liverpool, 2015;

- на Международной конференции по медицинской химии, г. Новосибирск, 2015;

- на V-й Международной конференции «Актуальные проблемы сельского хозяйства Горных территорий», Горно-Алтайск, 2015;

- на заседаниях ученого совета ФГБНУ «ВНИИП им. К.И. Скрябина», Москва, 2014, 2015, 2016 гг.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 19 работ, в том числе 6 статей в журналах, которые внесены в Перечень

рекомендуемых Министерством образования и науки изданий для опубликования основных результатов исследований, одна статья в журнале *Current Drug Delivery* (Scopus). Получен патент на изобретение № 2546535.

Личный вклад соискателя. Изучение токсических свойств супрамолекулярного комплекса альбендазола и его влияние на организм овец и крупного рогатого скота проведены автором самостоятельно. Антигельминтная эффективность препарата установлена с участием д.в.н. И.А. Архипова и д.в.н. К.М. Садова. Комиссионные и производственные испытания препарата при гельминтозах овец и крупного рогатого скота произведены лично автором с участием ветеринарных специалистов хозяйств. 85% работы выполнено автором.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 157 страницах компьютерного текста и включает в себя: введение, обзор литературы, основную часть, состоящую из материалов и методов и результатов исследований, обсуждение результатов, заключение, практические предложения, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложение. Работа содержит 37 таблиц, 5 рисунков. Список использованной литературы включает 202 источника, из них 107 иностранных. Приложения на 5 страницах.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эффективность альбендазола и его лекарственных форм при гельминтозах животных

Альбендазол представляет собой метил 5-(пропилтио)-2-бензимидазол карбамат. Препарат разработан в 1976 году [188]. Выпускается антигельминтик разными фирмами под различными названиями, в том числе, вальбазен, центел, вермитан, альбен, альвет, альбакс, атазол, альбамел. Альбендазол показал высокую эффективность при стронгилятозах пищеварительного тракта [146, 189]. О широком спектре действия препарата, в том числе против нематод, цестод и трематод, сообщали многочисленные авторы [9–15, 117–120, 190]. В последние годы альбендазол и его лекарственные формы являются наиболее применяемыми в нашей стране для дегельминтизации разных видов животных [17, 72].

Высокая (98–100%) эффективность альбендазола в дозе 7,5 мг/кг получена при желудочно-кишечных стронгилятозах овец [131, 140].

Альбендазол, являясь антигельминтиком широкого спектра действия, эффективен в дозе 7,5 мг/кг при цестодозах и желудочно-кишечных и лёгочных нематодозах. Препарат менее активен против гемонхов, диктиокаул и, особенно, трихоцефал [199].

Имеются сообщения об активности альбендазола против имагинальных фасциол у жвачных животных и слабой эффективности против неполовозрелых *Fasciola hepatica* [146]. Данные литературы по эффективности альбендазола при фасциолезе весьма противоречивы. Недостаточная эффективность альбендазола получена в дозе 15 мг/кг [113, 140]. Высокая активность альбендазола против фасциол отмечена в опытах на овцах и крупном рогатом скоте [15, 190–192].

По данным копроовоскопических исследований альбендазол в дозе 5 мг/кг проявил 90,4%-ную эффективность против желудочно-кишечных стронгилят овец [173].

Широкое применение альбендазола нашло использование в форме болюсов пролонгированного действия «Профтрил-каптек» для профилактики стронгилятозов желудочно-кишечного тракта. Препарат в течение 10 недель предотвращал заражение овец желудочно-кишечными стронгилятами и снижал контаминацию пастбищ яйцами и личинками нематод [119]. Эффективность препарата составила 96,9–99,2 % против желудочно-кишечных нематод.

Высокая эффективность болюсов пролонгированного действия с альбендазолом получена в Австралии [104]. Аналогичные результаты получены при испытании болюсов «Профтрил-каптек» при желудочно-кишечных стронгилятозах овец. Болюсы альбендазола предотвращали заражение овец в течение 89 суток [165, 179].

Эффективность альбендазола в дозе 7,5 мг/кг против *Fasciola hepatica* подтверждена в России [12].

Альбендазол в дозе 15–20 мг/кг испытан при дикроцелиозе овец и показал 88,8–99,6%-ную эффективность [93]. Об эффективности альбендазола против дикроцелий сообщали иностранные исследователи [130, 141, 166, 178, 187, 192].

Альбендазол в форме болюсов в дозе 15 мг/кг при испытании против парамфистомид крупного рогатого скота показал 90%-ную эффективность [121]. В опытах других авторов препарат оказался неэффективным против парамфистомид [156].

Механизм антигельминтного действия альбендазола и других препаратов из класса бензимидазолкарбаматов заключается в снижении активности фумаратредуктазы, снижении поступления глюкозы и нарушении функции микротубул [174].

Альбендазол действует на нематод за счет снижения потребления гликогена в кишечнике паразита или путем снижения активности фермента фумаратредуктазы [171].

Имеются сообщения о том, что эффективность альбендазола зависит от продолжительности действия и, в связи с этим, многократное назначение препарата более эффективно, чем однократная дача [117]. Препарат более

активен у жвачных животных, так как в рубце этих животных он медленнее всасывается.

Овоцидное действие альбендазола основано на механизме снижения микротубулярной активности, а антигельминтная активность обусловлена ингибированием активности фумаратредуктазы и нарушением обмена веществ гельминтов [125].

Антигельминтная эффективность альбендазола обусловлена также действием на энергетический метаболизм гельминтов и снижением активности фумаратредуктазы нематод и цестод. Препарат действует на тубулин, ингибируя адсорбцию и транспорт глюкозы [129]. Препарат также ингибирует процесс митоза, нарушая процесс полимеризации тубулина в микротубулах гельминтов [126]. Подобное действие может оказать препарат в увеличенной дозе и на млекопитающих, что проявляется в форме антимитотического действия (эмбриотропность).

При сравнении процесса окисления альбендазола в микросомах клеток печени овец и крупного рогатого скота установлено, что этот процесс быстрее протекает у овец. Этим обусловлена более лучшая эффективность препарата на овцах, чем на крупном рогатом скоте [149].

Относительно эффективности альбендазола против разных видов гельминтов имеются многочисленные данные и иногда даже весьма противоречивые. Так, в одном опыте препарат в дозе 75 мг/кг не показал эффекта против фасциол на крупном рогатом скоте [113], а в другом опыте альбендазол в дозе 15 мг/кг оказал 57–63%-ный эффект.

Химиотерапевтический индекс альбендазола равен 10 при нематодозах и цестодозах и 5 – при фасциолезе. Согласно инструкции по применению, препарат не применяют беременным животным в первую треть беременности, а также за 14 суток до убоя животных на мясо.

Альбендазол в дозе 5–10 мг/кг по ДВ успешно испытан на крупном рогатом скоте против *F. hepatica* [106, 191], *Fascioloides magna* [102, 176], *Ostertagia spp.*, в том числе против личинок, задержавшихся в развитии [199],

стронгилят пищеварительного тракта [190], *Dictyocaulus viviparus* [107], мониезий и других видов цестод [116], цистицерк *Taenia saginata* [154].

При испытании вальбазена на 18 коровах, 18 буйволах и 12 козах, спонтанно инвазированных *F. gigantea*, в дозе соответственно 15, 15 и 7,5 мг/кг получена 96; 98 и 97%-ная эффективность [159]. Препарат не показал эффективности при шистосомозе крупного рогатого скота [195].

На крупном рогатом скоте альбендазол в дозе 15 мг/ кг проявил 85,4%-ную эффективность при парамфистомозе [162].

В опытах на 16 головах молодняка крупного рогатого скота получена 90%-ная эффективность альбендазола в дозе 5 и 7,5 мг/кг против трихостронгил, остертагий и кооперий и 81–88%-ная активность при гемонхозе [170].

На яках альбендазол в дозе 20 мг/кг проявил против личинок и взрослых *Dictyocaulus* sp. соответственно 90,6 и 100%-ный эффект, 99,8 и 100 % – против личинок и взрослых *Ostertagia* spp., 99,8–100% – против *Trichostrongylus* sp., 100 % – против *Cooperia* sp., *Nematodirus* spp., *Bunostomum* sp., *Oesophagostomum* sp., *Chabertia* sp.; 84,4 % – против взрослых *Dicrocoelium* sp. [152].

Альбендазол в дозе 12,5; 15,0 и 17,5 мг/кг показал практически одинаковую эффективность при эуритремозе крупного рогатого скота [101].

Вальбазен при испытании в дозе 10 мг/кг по ДВ на лактирующих коровах при смешанных гельминтозах показал значительное снижение числа яиц гельминтов, кроме яиц фасциол, парамфистом и трихоцефал [109].

Альбендазол при применении по 2 и 3-кратной схеме на молодняке крупного рогатого скота способствовал предотвращению заражению нематодами и повышению прироста леченых животных на 12,9 кг в среднем по сравнению с нелеченым контролем [196].

Альбендазол (вальбазен) обладает широким спектром действия. Он в дозе 3,8 мг/кг по ДВ активен против *Dictyocaulus filaria*, *Nematodirus* spp., *Haemonchus* sp., *Ostertagia ostertagi*, *Cooperia* spp., *Trichostrongylus axei*, *Moniezia* spp., а в дозе 7,5–10 мг/кг эффективен при фасциолезе. Препарат в дозе 5 мг/кг и

выше может оказать эмбриотропное действие и поэтому не рекомендуется применять в репродуктивный период [13].

Имеются данные об использовании альбендазола для профилактики фасциолеза. Назначение альбендазола в дозе 3,8 мг/кг в течение 35 суток профилактирует заражение овец *F. hepatica* [175]. В опытах на крупном рогатом скоте профилактического эффекта не отмечено [132]. Разница в эффективности препарата на овцах и крупном рогатом скоте обусловлена большей концентрацией метаболита сульфоксида в крови овец.

В 90-е годы прошлого столетия альбендазол успешно испытан многими авторами. Препарат показал высокую эффективность в дозе 7,5 мг/кг при диктиокаулезе, мониезиозе и стронгилятозах пищеварительного тракта овец. Меньшей была эффективность при фасциолезе и слабой при трихоцефалезе овец [93].

100%-ная эффективность альбендазола в дозе 3,8 мг/кг получена при мониезиозе овец, вызванном *M. expansa* [105].

О высокой эффективности альбендазола при трематодозах, нематодозах и цестодозах животных сообщали ряд ученых из разных стран [156–158].

Имеются сообщения о лечении эхинококкоза овец альбендазолом в дозе 50 мг/кг в форме инъекций [151] и в дозе 15–30 мг/кг с 1–2-месячными интервалами в течение 4 месяцев с получением 65–100%-ной эффективности [167].

На овцах, спонтанно инвазированных фасциолами и легочными и кишечными нематодами, испытан альбендазол в дозе 5 мг/кг. После лечения у овец отмечали улучшение клинического состояния, повышение прироста массы тела на 13,0 кг за период 7 месяцев [145]. Препарат в дозе 7,5 мг/кг оказался эффективным средством при дикроцелиозе овец. Молочная продуктивность и плодовитость леченых овцематок оказалась выше соответственно на 3 и 5,2 % [136]. Высокий эффект показал альбендазол в дозе 15 и 20 мг/кг против *Skrjabinotrema ovis* [100].

В опытах на 42 овцах и 27 козах, инвазированных желудочно-кишечными стронгилятами, альбендазол в дозе 7,5 мг/кг в форме 2,5%-ной суспензии проявил 100%-ную эффективность при обнаружении в 1 г фекалий нелеченых животных, в среднем, по 1260 экз. яиц нематод [137].

Альбендазол в форме 5%-ной суспензии монила в дозе 7,5–8,5 мг/кг по ДВ двукратно с 20-дневным интервалом испытан против дикроцелий и нематод легких и пищеварительного тракта овец. Спустя 20 суток после первой дачи препарата в фекалиях животных яиц гельминтов не обнаружили, а через 50 дней после второй дегельминтизации в фекалиях находили единичные экземпляры яиц дикроцелий и гастролиенальных нематод [160].

Опыты на овцах показали, что альбендазол в дозе 5 мг/кг проявил эффективность, равную 95,1 % против *Strongyloides* sp., 97,1 % – против *F. hepatica* и 63,5 % – против *Dicrocoelium lanceatum*, а в дозе 10 мг/кг эффект препарата повысился до 100 % при мониезидозе, 92,3 % – при фасциолезе, 99,4 % – при стронгилоидозе и 97,6 % – при дикроцелиозе [120].

Эффективность альбендазола зависит от дозы. Так, препарат в дозе 4,75 мг/кг проявил эффект, равный против желудочно-кишечных стронгилят 99 %, трихоцефал – 93 %, мониезий и легочных нематод – 88 %, а в дозе 9,5 мг/кг оказал 100%-ную эффективность против цестод, нематод и дикроцелий [194].

Получена 92,6 и 95,5%-ная эффективность 1,9%-ной суспензии альбендазола в дозе 3,8 мг/кг соответственно против мониезий и стронгилят у овец [9–12].

Альбендазол испытан в дозе 5 мг/кг на овцах и в дозе 7,5 мг/кг на молодняке крупного рогатого скота с получением 96,2–100%-ного эффекта против мониезий. Препарат в дозе 20 мг/кг при дикроцелиозе овец показал 76,85%-ный эффект по результатам копроовоскопии [172].

Липосомальную форму альбендазола испытали накожно в дозе 200, 150 и 75 мг/кг и при этом получили соответственно 95,4; 100 и 84,2%-ную эффективность. При высоком содержании фосфолипидов альбендазол в дозах 50 и 75 мг/кг показал близкую к 100 % эффективность [58].

Альбендазол применяют для лечения гельминтозов человека, в частности, при терапии синдрома *Larva mirgans* (синдром мигрирующей личинки), требующего длительного применения антигельминтного препарата. В суточных дозах, превышающих 25 мг/кг, при длительном применении альбендазол вызывает анемию и лейкопению. К тому же, при длительном использовании антигельминтика происходит выработка резистентности к альбендазолу [51]. А при продолжительном пероральном применении угнетает процесс пищеварения, нарушает естественный биоценоз, ферментативную активность, вызывая при этом снижение числа простейших и бактерий [1, 3, 8, 77, 80, 92].

Альбендазол в дозах 3,8–15 мг/кг показал высокую эффективность и широкий спектр антигельминтного действия при испытании отечественными и иностранными исследователями [2, 9, 37, 51, 62, 93, 168, 193, 202].

Препарат выпускается в различных лекарственных формах. Однако, альбендазол в большей степени применяют в форме порошка, гранул, суспензии, таблеток, болюсов [17].

Альбендазол в форме 1,9%-ной суспензии (вальбазен) был испытан против диктиокаул, мониезий, фасциол и стронгилят пищеварительного тракта овец и проявил высокий эффект. При фасциолезе получена 94,5%-ная эффективность препарата в дозе 4,75 мг/кг по действующему веществу (ДВ), а при диктиокаулезе, нематодирозе и других стронгилятозах препарат в дозе 3,8 мг/кг показал соответственно 98,7; 100 и 98,8%-ный эффект [10].

Альбендазол в форме болюсов пролонгированного действия «Профтрил-каптек» с содержанием 3,8 мг по ДВ был испытан в России. После введения их в рубец у овец снижалось развитие желудочно-кишечных стронгилят, что обеспечивало уменьшение в 3–6 раз интенсивности инвазии в течение 3–4 месяцев [11].

При испытании 2,5%-ной суспензии альбендазола в дозе 2,5; 3,75 и 5,0 мг/кг по ДВ получена соответственно 87,5; 87,5 и 100%-ная эффективность при мониезиозе овец [94, 95].

Альбендазол в форме 2,5 и 10%-ной суспензии был испытан в дозе 3,75 и 15 мг/кг по ДВ при дикроцелиозе овец с получением соответственно 88,6 и 91,4%-ной эффективности [59].

Имеется сообщение о 83–100%-ной эффективности противопаразитарных кормовых гранул при гельминтозах сельскохозяйственных животных. В своем составе они включают альбендазол и аверсектин С [35].

На кафедре технологии лекарств Пятигорской государственной фармацевтической академии была проведена серия опытов двух лекарственных форм альбендазола – 5%-ной суспензии на монтмореланиде с добавкой экстракта солодки и 5%-ной суспензии на метилцеллюлозе (МЦ). Установлено, что наиболее перспективной является 5%-ная суспензия альбендазола на МЦ, которая в дозе 10 мг/кг массы тела по действующему веществу показала 100%-ную эффективность против стронгилят желудочно-кишечного тракта [79].

В опытах на овцах, спонтанно инвазированных гельминтами разных видов, испытана эффективность альбена и альбена супер в дозах 7,5 и 7,0 мг/кг по ДВ. Эффективность составила альбена против гемонхов и хабертий 100 %, трихостронгил 80 %, нематодир и буностом 60 %, а активность альбена супер оказалась 80 % против фасциол, 85 % против мониезий, 65–75 % против нематодир, буностом и трихостронгил и 100 % против гемонхов и хабертий. Против дикроцелий и трихоцефал оба препарата были не активны [23].

При изучении действия альвета в форме порошка, альвета в форме 10%-ной суспензии в дозе по 5 мг/кг по ДВ и рикобендазола в/м в дозе 2,5 мг/кг получена персистентность действия порошка альвета и суспензии, равная 4 месяцам, инъекционного раствора – 5 месяцев [89, 90].

10%-ная суспензия альбендазола в дозе 2,5 мг/кг испытана при мониезиозе на овцах разного возраста и эффективность колебалась от 33 до 100 % [71].

Альбендазол в форме таблеток при испытании на ягнятах в дозе 5 мг/кг по ДВ проявил 90%-ную ЭЭ и 96,0%-ную ИЭ при стронгилятозах

пищеварительного тракта, а в дозе 7 мг/кг показал 100%-ную эффективность против аноплоцефалит и стронгилят [36].

В опытах на овцах, спонтанно инвазированных желудочно-кишечными нематодами, испытана эффективность микрокапсулированного 15%-ного альбендазола плюс в дозах 15 и 20 мг/кг. ЭЭ препарата составила против нематод соответственно 73,3 и 93,3%, а против других видов стронгилят 86,6 и 100 % [1].

В последние годы разработаны супрамолекулярные комплексы альбендазола на основе механохимической технологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System. Результаты испытания комплексов № 1 и № 2 при нематодозах овец в дозе 1,0 мг/кг по ДВ показали соответственно 77,8 и 100%-ную эффективность против 99,2–100%-ной ЭЭ базового препарата – субстанции альбендазола в дозе 10 мг/кг [18, 19].

Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола с использованием арабиногалактана и поливинилпирролидона в дозе 1,0 мг/кг по ДВ составила при мониезиозе овец соответственно 80 и 100%, что позволило снизить терапевтическую дозу с 10 до 1 мг/кг, т. е. в 10 раз по сравнению с субстанцией альбендазола [20].

При стронгилятозах пищеварительного тракта супрамолекулярный комплекс альбендазола с арабиногалактаном в дозе 1,0 мг/кг по ДВ и субстанция альбендазола в дозе 10 мг/кг показали 100%-ную ЭЭ, а комплекс альбендазола с хитозаном оказал ЭЭ, равную 87,5% при 98,4%-ном снижении числа яиц нематод в фекалиях [24–26].

Действующим метаболитом альбендазола является сульфоксид и поэтому в последние 10–15 лет проводятся успешно испытания сульфоксида при гельминтозах мышей, овец и крупного рогатого скота [4, 5–7, 51, 68, 73–75, 96, 97].

Сульфоксид альбендазола в форме инъекционного раствора был испытан на 80 ягнятах при стронгилятозах пищеварительного тракта и 30 овцах при

диктиокаулезе. Препарат в дозе 1,5–5 мг/кг по ДВ показал 99,6–100%-ную эффективность при стронгилятозах и в дозе 3–5 мг/кг при диктиокаулезе [4].

Сульфоксид альбендазола при испытании в дозах 3, 5 и 5 мг/кг на 30 овцах при мониезиозе показал соответственно 70, 100 и 100%-ную эффективность [3].

Высокая эффективность 5%-ного раствора сульфоксида альбендазола – рикобендазола была подтверждена в опыте на 60 ягнятах при мониезиозе. Препарат в дозе 5 мг/кг по ДВ показал 100%-ный эффект против мониезий [60]. Аналогичные опыты проведены при диктиокаулезе овец. Сульфоксид альбендазола в дозе 3, 3,75 и 5 мг/кг проявил соответственно 70, 80 и 90%-ную ЭЭ. Во втором опыте препарат в дозе 3,75 мг/кг показал 97,2–100%-ную ИЭ [75].

О широком спектре действия сульфоксида альбендазола указывают результаты испытания препарата в дозе 4 мг/кг. Получена 100%-ная эффективность при диктиокаулезе и желудочно-кишечных стронгилятозах овец, 85,8%-ная – при мюллерииозе, 99,9%-ная – при мониезиозе [7].

Сульфоксид альбендазола в форме 5%-ного раствора испытан на 50 телятах при диктиокаулезе. Антигельминтик в дозе 5 мг/кг показал 100%-ный эффект [74].

Эффективность 10%-ного раствора сульфоксида альбендазола в дозе 4 мг/кг составила при диктиокаулезе, телязиозе и желудочно-кишечных стронгилятозах 100%, мониезиозе – 98,8%, фасциолезе – 78,1% и трихоцефалезе – 75,9% [5].

Эффективность наночастиц сульфоксида альбендазола против ларвоцист изучали на 50 мышах, зараженных внутрибрюшинно протосколексами *Echinococcus granulosus*. Через 8 месяцев после заражения мышам вводили препарат в дозах 0,5 и 2,0 мг/кг через каждые 48 ч в течение 15 суток. Цисты *E. granulosus* у мышей после лечения снижались в размере и по массе [97].

Установлено, что обработка печеночной ткани смесью глицерина и 1–2%-ного раствора альбендазола в димексиде в соотношении 2,3 : 1 с экспозицией 7–10 минут обеспечивает надежность антипаразитарной обработки при

эхинококкозе и не оказывает какого-либо побочного действия на организм пациента [21].

Сколицидные свойства сульфоксида альбендазола проявлялись в концентрации 50 мкг/мл. Отмечена 98,4%-ная активность сульфоксида при экспозиции 5 мин. против сколексов *E. granulosus* [96].

Получена 100%-ная эффективность композиции в форме порошка альбендазола с мелкодисперсным цеолитом в дозах 15 и 30 мг/кг при мониезиозе, нематодирозе, эзофагостомозе и буностомозе овец [25].

Обзор многочисленной литературы по эффективности альбендазола свидетельствует о высокой его эффективности, широком спектре действия, возможности производства в различных лекарственных формах и применении на различных видах животных и человеке. Однако, препарат плохо растворим и имеет слабую биодоступность и плохо абсорбируется слизистой оболочкой кишечника, что затрудняет получение желаемого эффекта препарата при ряде гельминтозов. В связи с этим актуальным является создание новых форм препарата на основе механохимической технологии, использовании различных полимеров для адресной доставки с целью повышения растворимости, биодоступности и эффективности.

1.2. Токсические свойства альбендазола

Альбендазол был разработан 40 лет назад и зарегистрирован во многих странах мира как эффективный и безопасный антигельминтик для лечения животных и человека. Токсикологические свойства препарата были изучены многими исследователями как на лабораторных, так и на домашних животных. ЛД₅₀ альбендазола при введении в желудок белым крысам равна 2400 мг/кг. Препарат в дозах 26,5 и 37,5 мг/кг не оказывает побочного действия на организм овец, а в дозе 53 мг/кг вызывает кратковременное снижение аппетита. После введения альбендазола в дозе 75 мг/кг отмечали падеж одного барана и выпадение шерсти у трех овец [188].

При изучении влияния альбендазола на репродуктивные показатели овец отмечали уродства у 4 из 44 родившихся ягнят после дачи препарата в дозах 11 и 15 мг/кг на 17-е сутки беременности. При введении альбендазола в дозах 11 и 15 мг/кг на 21, 24 и 28-е сутки суягности не отмечали проявления эмбриотропных свойств [143].

ЛД₅₀ альбендазола при введении в желудок белым мышам и крысам составила соответственно 5000 и 1500 мг/кг. Токсическая доза препарата проявлялась в дозе 48 мг/кг в сутки при ежедневном в течение 4 недель введении крысам и собакам. При этом у животных наблюдали снижение аппетита, диарею, снижение прироста массы тела и анемию у крыс. После дачи альбендазола в дозе 10–30 мг/кг беременным самкам крыс и 30 мг/кг кроликам наблюдали случаи рождения потомства с уродствами [177].

По данным литературы отмечено, что ЛД₅₀ альбендазола при пероральном введении крысам составляет 2400 мг/кг. У овец препарат не вызывает отклонений в дозе 100 мг/кг, т. е. в 10 раз превышающей терапевтическую дозу. Препарат по общетоксическим свойствам безопасен для животных. Токсическая доза равна 500 мг/кг. Альбендазол обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием на крысах и кроликах и поэтому не рекомендуется его применять в период беременности. Препарат не влияет на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, мочевую и желчные функции животных. Наличие у препарата эмбриотропного эффекта может указывать на возможность мутагенного и канцерогенного действия [17].

Исследованиями ряда авторов установлена доза альбендазола, не вызывающая эмбриотропного действия, что составляет 30 мг/кг у белых мышей, 6 мг/кг у белых крыс, 10 мг/кг у кроликов и овец, 15 мг/кг у коров [122–126].

В РФ альбендазол применяют более 20 лет. Перед регистрацией препарат изучался подробно, в том числе его токсические свойства. По данным ВИГИСа препарат проявил эмбриотоксические свойства в дозе 7,5 мг/кг на крысах, а в дозе 10,4 мг/кг – на овцематках [31].

Эмбриотропные свойства альбендазола были также выявлены на овцах и свиньях в дозе 11–15 мг/кг [123, 124].

В ВИГИСе была разработана лекарственная форма альбендазола с противотератогенными добавками [56, 57], что позволило предотвратить эмбриотропные свойства и повысить антигельминтную эффективность и уменьшить терапевтическую дозу препарата с 5 до 3 мг/кг при стронгилятозах овец [15].

Технология создания новых лекарственных форм альбендазола значительно отличается, что могло оказать влияние на биологические и токсические свойства препарата. В связи с этим при разработке новых лекарственных форм альбендазола были изучены токсические свойства.

При изучении острой токсичности 10%-ной суспензии альвета на белых мышах установлено, что ЛД₅₀ препарата составила 8958 мг/кг, что позволяет отнести его к малоопасным веществам, т. е. к IV классу опасности [73].

Изучая показатели токсичности сульфоксида альбендазола (рикобендазола), установили, что ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении белым мышам равна 135 мг/кг. При введении в желудок рикобендазола в дозе 0,54; 0,27 и 0,14 мг/кг/день в течение 45 суток не отмечено отрицательного влияния препарата на организм животных [46].

ЛД₅₀ микрокапсулированной формы альбендазола при внутривентрикулярном введении белым мышам равна 1200 мг/кг, т. е. препарат относится к III классу умеренно опасных веществ [87]. При изучении подострой токсичности препарата на белых мышах-самцах при ежедневном введении в желудок в течение 20 суток в дозах 110; 11 и 1,1 мг/кг/сут. установлено, что доза 1/10 от ЛД₅₀ является токсической, 1/100 – пороговой, а 1/1000 – недействующей [49, 50].

ЛД₅₀ риказола (10%-ной суспензии сульфоксида альбендазола) при введении в желудок белым мышам составила 1000 мг/кг, белым крысам-самцам – 2500 и самкам – 2700 мг/кг; при внутримышечном введении крысам – 2500 и мышам-самцам – 4900 мг/кг, а при накожном нанесении крысам – 11200 мг/кг. При изучении подострой токсичности установлено, что доза препарата 250 мг/кг

при введении крысам в течение 7 суток является токсической, доза 125 мг/кг – пороговой, а доза 50 мг/кг – недействующей [19].

Слабым звеном у альбендазола является наличие у него эмбриотропных свойств. В связи с этим, в литературе имеется много работ по этому вопросу.

Альбендазол в дозе 6,68 мг/кг вызывает у беременных самок крыс проявление эмбриотропных свойств, особенно в развитии скелета. Наибольший эмбриотропный эффект вызывает метаболит сульфоксид [122, 123]. В ВИГИСе установлено, что альбендазол в дозе 7,5 мг/кг проявляет эмбриотропное действие [31]. Степень проявления эмбриотропного действия зависит от рациона кормления [91]. Содержание крыс на полусинтетическом рационе вызвало более выраженное эмбриотоксическое действие, чем при кормлении общепринятым рационом.

Не отмечено проявления эмбриотропного эффекта у овец при применении альбендазола в дозе до 10 мг/кг [7, 184].

Повторные дозы альбендазола выше 10 мг/кг овцематки хорошо переносят [7, 115].

Отмечено отрицательное влияние препарата в дозе 11–15 мг/кг на организм свиней и суягных овец, а доза 20 мг/кг на 17-е сутки суяжности вызвала эмбриотоксический эффект, выражающийся в преждевременном окоте, послеродовой гибели и проявлении сколиоза, расщеплении позвонков, аномалиях почек [122–126].

Не отмечено отрицательного влияния на качество спермы баранов препарата в дозе 15 мг/кг и на организм овец в дозе 37,5 мг/кг, а также дозы 15 мг/кг/день в течение трех месяцев [103].

Ряд исследователей изучали влияние альбендазола на организм животных. Без побочных эффектов крупный рогатый скот переносит альбендазол в дозе 7,5 мг/кг при даче в течение 8 недель. При применении препарата в дозе 106 мг/кг отмечали анорексию, вялость, нарушение координации и истощение. При даче стельным коровам препарата в дозе 30 мг/кг 4 дня подряд с недельным

интервалом между 5 и 33 неделями стельности не отмечали побочного действия на течение стельности и потомство [198].

Не отмечено признаков токсичности альбендазола в дозе 75 мг/кг при однократной даче козам [134].

При назначении альбендазола в терапевтической и в 4 раза увеличенной дозах овцам не наблюдали изменений в показателях крови и мочи [94].

Таким образом, альбендазол в токсикологическом отношении хорошо изучен, является безопасным препаратом, за исключением возможного проявления эмбриотропного действия при применении беременным животным в повышенной дозе. Полагаем, что механохимическая технология с применением для адресной доставки полимеров может изменить свойства альбендазола, в том числе токсические, что и требуется нам изучить.

1.3. Средства адресной доставки лекарственных препаратов и другие методы повышения их эффективности

В разных странах постоянно ведется разработка новых и усовершенствование уже применяемых антигельминтиков. Во второй половине XX века основным направлением фармации было создание новых препаратов – субстанций [16]. В настоящее время имеется достаточный арсенал нематодоцидных, цестодоцидных и трематодоцидных препаратов.

Инновации, открытия и разработки в области Drug Delivery System (DDS), подпитываемые значительными достижениями в области технологий, привели к созданию новых подходов в терапии и профилактики заболеваний. Это достигается путем разработки новых DDS, чтобы доставить существующие лекарственные средства. Привлекательной альтернативой является система химической доставки [150].

Одним из направлений инноваций в области противопаразитарных препаратов является создание новых лекарственных форм уже существующих антигельминтиков путем получения мелкодисперсных соединений, повышения

растворимости, включения вспомогательных веществ, стабилизаторов и полимеров, повышающих биодоступность, а также использование химических, механических и других высокотехнологичных методов и приемов [17, 34, 82, 83].

Известно, что комбинированные препараты, состоящие из субстанций антигельминтиков и иммуностимуляторов, позволяют предупредить развитие побочных эффектов, имеющих место при применении некоторых химиопрепаратов, улучшить клинические показатели, параметры иммунной системы, что снижает вероятность возникновения рецидивов заболевания и увеличивает персистенность действия препаратов [66].

Для повышения растворимости лекарств используют различные физико-химические методы: уменьшение размеров частиц, модификация кристаллической структуры, получение твердых дисперсий лекарственных веществ с наполнителями и т. д. [144, 148].

В недавнее время предложен метод твердофазного комплексообразования, заключающийся в совместной механохимической обработке субстанции исходного базового препарата с водорастворимыми полимерами, которые рассматриваются как средства доставки антигельминтных препаратов и как способ повысить их эффективность в 5–10 раз [32, 83]. В последние годы удельный вес разработок DDS становится доминирующим [27, 127].

DDS обеспечивает повышение эффективности и безопасности препарата путем высвобождения действующего вещества и последующей его транспортировки через биологические мембраны к месту действия. Препараты DDS можно применять в виде различных лекарственных форм [127]. По прогнозу, в ближайшие годы нанотехнологические системы лекарственных веществ займут 90% рынка инновационных лекарств [32].

Привлекательной альтернативой при разработке новых антигельминтных средств и улучшении существующих является система химической доставки, такая как применение пролекарств или мягкого лекарственного средства, которое изменяет молекулы лекарственного средства непосредственно для

улучшения физико-химических свойств препарата и гарантирует безопасность/переносимость препарата [185].

Пролекарства являются фармакологически неактивными соединениями, которые являются результатом переходными химическими модификациями биологически активного вида и предназначены для преобразования биологически активных видов в естественных условиях на предсказуемый, моделируемый механизм действия [111, 112]. Они проявляют свое фармакологическое действие локально, что позволяет избежать нежелательных побочных эффектов, в том числе токсических.

В биофармацевтике ученые, как правило, сталкиваются с технической проблемой – разработать препараты системы доставки, которые смогут достигнуть желаемой цели. Цель фармакокинетики – добиться концентрации препарата в плазме крови, которая лежит между показателями концентрации минимального эффекта – *minimum effect concentration* (MEC) и показателями минимальной токсической концентрации – *minimum toxic concentration* (MTC) [150].

Оральный путь доставки лекарственного средства является предпочтительным способом для введения лекарственного средства, т. к. он удобен, имеет низкую себестоимость и минимальную травматичность по сравнению с другими путями введения. Около 90% лекарственных средств вводят через ротовую полость [139].

Перорально вводимые DDS проходят через разные области пищеварительного тракта. Барьеры, предлагаемые пищеварительным трактом, многообразны по сравнению с парентеральными путями. На растворимость, стабильность и поглощение DDS влияют: кислая природа содержимого желудка, кишечные ферменты и микрофлора в толстой кишке. Кроме того, кишечное поглощение DDS могут ограничить такие факторы, как опорожнение желудка с переменной скоростью, наличие пищи в нем [133, 134].

При разработке DDS для перорального применения необходимо учитывать стабильность лекарственного средства в диапазоне значений pH,

охватывающих весь пищеварительный тракт, чтобы минимизировать деградацию препаратов [150].

Пероральная абсорбция плохо рассасывающихся препаратов может быть улучшена с помощью усилителей. Полимеры, такие как хитозан и его производные, в настоящее время изучают в качестве усилителей проникновения в основном из-за отсутствия у них цитотоксичности и минимальной абсорбции [186].

Существуют и разрабатываются средства для продления время удерживания DDS в желудке и тем самым происходит улучшение поглощения лекарственного средства. Эффективность DDS также может быть оптимизирована с помощью пролекарств. Сложноэфирные пролекарства широко используются для повышения липофильности и таким образом биодоступности при пероральном приеме [150, 183].

Доставка DDS через ротовую полость является перспективным благодаря легкости введения, а богатый запас кровеносных и лимфатических сосудов обеспечивает хорошую всасываемость через слизистую оболочку ротовой полости напрямую в кровоток [128, 180, 181].

Нашли широкое применение липосомальные лекарственные формы в качестве носителей лекарственных препаратов; они являются перспективным средством доставки лекарственных веществ в клетки организма. Основные преимущества использования липосом для транспорта лечебных средств: возможность целенаправленного транспорта в органы ретикулоэндотелиальной системы, отсутствие цитотоксического эффекта, сохранение активности и интактности включенных препаратов, высокая эффективность проникновения в клетки, простота приготовления. Липосомы полезны для улучшения проникновения в клетки плохо растворимых в водных растворах антигельминтиков, а также защищают вещества от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов. Данные факты являются наиболее важными для терапии внутриклеточных паразитов [114].

При использовании липосомальных форм антигельминтиков установлено, что данные препараты активизируют некоторые звенья иммунитета (лейкоциты, показатели щелочной фосфатазы и неспецифической эстеразы – маркеров Т- и В-лимфоцитов) [22], которые помогают организму противостоять развитию инвазии. В работе использовались отрицательно заряженные липосомы, полученные из смеси полярных липидов (фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, фосфатидилсерин, цереброзиды, сульфатцереброзид, сфингомиелин) и обладающие антигемолитической активностью [42, 142]. Липосомальная форма альбендазола в сравнении с альбендазолом в крахмальном клейстере повышает его эффективность, снижает дозу в 3,75 раза и кратность введения, уменьшает его токсичность. Пероральное введение липосомального альбендазола является более эффективным, чем его внутримышечное введение [142]. Также показано, что отрицательно заряженные липосомы эффективны для внутриклеточных инфекций [48].

Изучение возможности применения липосомальных антигельминтиков проводили и другие группы авторов. Использование против трихинелл на поздней мышечной стадии их развития лецитин-холестериновых липосом с альбендазолом в дозах 25–50 мг/кг при ежедневном введении в течение трех дней рекомендуют Новик Т. С. и др. [58]. При экспериментальном токсокарозе белых мышей применяли липосомальную форму альбендазола в дозе 25 мг/г дважды в день в течение 5 суток. Данная терапевтическая схема также показала высокую эффективность. Однако, не получено эффективности липосомальных форм против токсокароза на стадии миграции гельминтов [197].

Проведено тестирование липосомальной формы альбендазола при экспериментальном токсокарозе белых мышей при его личиночной форме (*Larva mirgans*) при разных способах введения (внутримышечно и перорально). Липосомальная форма альбендазола при внутримышечном использовании обладала наибольшим антигельминтным действием на личинки токсокар в дозах 2,5 и 2,0 мг/кг. При этом процент эффективности составлял на третьи сутки 71,07 и 64,68% соответственно, а на пятые – 76,90 и 69,86%. При этом

уменьшение дозы препарата в 3,75 раза при использовании липосомальной формы не вызывало снижения его эффективности. Даже при уменьшении дозы альбендазола, включенного в липосомы, в 5 раз по сравнению с терапевтической дозой его эффективность на третьи сутки составляла 50,12%. Для сравнения – активность альбендазола в форме крахмального клейстера в терапевтической дозе 7,5 мг /кг составляла на третьи и пятые сутки 49,10 и 47,62% соответственно [38].

Липосомальный альбендазол в терапевтической дозе 7,5 мг/кг при пероральном введении по сравнению с порошковым альбендазолом в крахмальном клейстере был более эффективным. Результаты показывают, что липосомальная форма альбендазола при пероральном введении обладала наибольшим антигельминтным действием на личинки токсокар в дозе 2,5 и 2,0 мг/кг, которая меньше, чем терапевтическая, в 3 и 3,75 раза. При этом эффект на пятые сутки составил 95,69 и 93,66% соответственно. При уменьшении дозы альбендазола, включенного в липосомы, в 5 раз по сравнению с терапевтической дозой порошкового альбендазола его эффективность на пятые сутки оставалась достаточно высокой и составила 86,48%. Для сравнения – высокую активность альбендазол при пероральном введении в форме крахмального клейстера проявлял только в терапевтической дозе 7,5 мг /кг, его эффективность на третьи и пятые сутки составила 83,88 и 91,96% соответственно. При сравнении эффективности различных форм введения было также выявлено, что липосомальный альбендазол в дозе 2,5 мг/кг при внутримышечном введении по сравнению с пероральным был менее эффективным [38].

Наиболее значимые изменения свойств лекарственных субстанций были получены при их совместной механической обработке с полимерами [82, 83]. Управление солюбилизационными характеристиками лекарственных веществ является одним из основных направлений в разработках современных систем доставки лекарств DDS [34].

Увеличение водорастворимости малорастворимых низкомолекулярных органических субстанций происходит за счет образования водорастворимых

супрамолекулярных комплексов по типу «гость–хозяин», где в качестве хозяина выступают водорастворимые олиго- и полимеры (арабиногалактан, гидроксипропилкрахмал, (3-циклодекстрин). При этом, водорастворимость зависит от прочности комплексов. Совместное измельчение субстанций альбендазола с полисахаридами приводит к уменьшению размера нерастворившихся частиц. Поэтому механическая обработка смесей антигельминтных препаратов с полимерами позволяет получать микрочастицы и возможно наноразмерные частицы лекарственных средств [82].

Наиболее перспективен в данном направлении арабиногалактан, благодаря которому достигается максимальное увеличение растворимости лекарственных средств [83].

В этом направлении уже выполнен ряд работ по изучению повышения растворимости, проницаемости, биодоступности и эффективности супрамолекулярного комплекса фенбендазола против разных видов нематод у овец. Способ получения комплексов характеризуется тем, что смешивают антигельминтик с полимером, затем смесь подвергают механохимической обработке путем ударно-истирающих воздействий до образования измельченных частиц размером от 0,1 до 10 микрон. При этом антигельминтик равномерно распределяется в порах и на поверхности полимерного носителя, что способствует повышению растворимости, проницаемости, биодоступности и эффективности [27].

Супрамолекулярный комплекс фенбендазола, полученный по технологии механохимической модификации субстанции с использованием адресной доставки DDS, в уменьшенной дозе 3,0 мг/кг по действующему веществу показал 100%-ную эффективность при диктиокаулезе, стронгилоидозе и стронгилятозах пищеварительного тракта и 98,3%-ную активность при трихоцефалезе овец [28].

Получение наноразмерных супрамолекулярных систем биологически активных веществ с использованием механохимических методов позволяет достичь необходимого фармакологического эффекта при многократно

сниженных дозах и уменьшения токсического воздействия препаратов на организм хозяина [83].

Имеется сообщение о возрастании биодоступности альбендазола за счет увеличения кислотности желудочной среды. Однако, такой путь физиологически неприемлем, так как высокая кислотность среды ЖКТ вызывает нарушение процесса пищеварения, изжогу, способствует эрозивным повреждениям стенки желудка [147].

Описано получение путем распылительной сушки твердых дисперсий альбендазола с различными полимерами – гидроксипропилметилцеллюлозой, поливиниловым спиртом, поливинилпирролидоном [98]. Недостатком этого метода является небольшая величина увеличения растворимости – до 5 раз, а также довольно сложный процесс получения твердых дисперсий.

Также описано получение и исследование биодоступности водорастворимых межмолекулярных комплексов альбендазола с бета-циклодекстрином. Несмотря на значительное достигнутое увеличение водорастворимости (до ~ 53 раз) и биодоступности, фармацевтическое применение описываемого технического решения практически затруднено вследствие действующих ограничений по величине рекомендованных/разрешенных для приема человеком доз циклодекстрина – не более 5 мг/кг [163].

Установлено явление повышения водорастворимости малорастворимых лекарственных веществ, в частности альбендазола за счет образования межмолекулярных комплексов лекарственных молекул с полисахаридом арабиногалактаном при механической обработке их смесей инактивными механическими воздействиями. Однако, в данной работе не исследовалась антигельминтная активность получаемых композиций [83].

Для улучшения растворимости и абсорбции лекарственных веществ используются различные подходы, в том числе, технологии микронизации, получения сокристаллов и твердых дисперсий, получение липидных наночастиц

и коллоидных систем доставки лекарств, таких как микроэмульсии, самоэмульгирующие системы доставки лекарств, липосомы и пр. [84–86].

Кратко опишем преимущества и недостатки этих способов по данным этих авторов. Биодоступность твердых пероральных лекарственных средств зависит, главным образом, от удельной поверхности частиц, повышение которой приводит к увеличению растворимости. Для повышения удельной поверхности частиц используют различные методы микронизации – измельчение, распылительная сушка, кристаллизация и пр. Недостатками таких технологий являются наличие частиц с широким диапазоном распределения по размерам, деградация продукта из-за теплового или механического воздействия и загрязнение следами токсичных растворителей. В последнее время для устранения последнего фактора используют сверхкритическую флюидную технологию и получают препараты с высокой биодоступностью и стабильностью.

Наноразмерные субстанции с частицами 100–200 нм получают путем длительной обработки, измельчения и перемешивания в гомогенизаторе несколько раз. Они имеют преимущества по биодоступности перед микронизированными препаратами [86].

Для повышения скорости растворения лекарственных средств используется сокристалльная технология, т. е. получение кристаллов ЛВ определенного размера и формы [182].

В последние годы также широко используется технология получения твердых дисперсий [34, 85]. Суть этого способа заключается в совместной механохимической обработке субстанций лекарственных веществ с водорастворимыми полимерами. Эта технология имеет ряд преимуществ, а именно: полное исключение из процесса растворителей, одностадийность, экологическая безопасность, возможность масштабирования, гибкость технологии.

Для повышения пероральной биодоступности малорастворимых лекарственных веществ используют твердые липидные наночастицы, которые

содержат твердые липиды в качестве матричного материала, обладающие адгезивными свойствами и способные прилипнуть к стенке кишечника в определенном месте [164]. Коллоидные системы доставки лекарств включают как традиционные эмульсии, микроэмульсии, а также липосомы и самоэмульгирующие лекарства. В состав эмульсий входят хлопковое, соевое и др. масла в воде. Эти системы используются для улучшения растворимости и абсорбции плохо растворимых в воде веществ.

Липосомы представляют собой фосфолипидные везикулы, содержащие бислой. Липосомная технология позволяет повысить растворимость веществ за счет инкапсуляции липосомой [161]. Имеются данные о возможности использования коллоидного селена в качестве наноразмерного средства внутриклеточной доставки биоактивных веществ и антигенов во внутриклеточное пространство [40].

Анализ литературы показал, что повышение эффективности альбендазола путем использования адресной доставки препарата представляет большой интерес для внедрения в практику [127]. Полагаем, что использование механических, химических подходов, методов комплексообразования типа «гость–хозяин» и адресной доставки позволит повысить растворимость, проницаемость, биодоступность препарата и, тем самым, повысит его эффективность и спектр действия.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

Исследования проводили на базе лаборатории экспериментальной терапии, в виварии ФГБНУ «Всероссийский НИИ фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрябина» на лабораторных животных и на Подольской опытно-производственной базе на овцах разного возраста, а также в хозяйствах Самарской и Московской областей в 2013–2016 гг.

В опытах использовали 150 беспородных белых мышей обоего пола массой 18–20 г, 254 белые крысы обоего пола массой 180–220 г, 4 кролика массой 2,5–3 кг, 80 голов молодняка овец в возрасте 6–8 месяцев, 240 овец и 30 валухов в возрасте 1–5 лет, 138 голов молодняка крупного рогатого скота.

Инвазированность овец гельминтами устанавливали согласно Методическим рекомендациям по диагностике наиболее распространенных гельминтозов сельскохозяйственных животных [43, 44].

Супрамолекулярный комплекс альбендазола с ПВП, полученные методом механохимической технологии, представляет собой твердую дисперсию, который в воде образует комплекс. Размеры частиц 1-10 мкм. Растворимость повышается в 40 раз.

Альбендазол – метил[5-(пропилтио)-2 бензимидазол карбамат молекулярной массой 265,33. Белый кристаллический порошок температура плавления 208 – 210 °С. Частицы размером 15-65 мкм. Производится фирмой Changzhou Yabang Pharmaceutical Co Ltd (КНР). Растворимость в воде 1,0 мг/л. Содержится 99,05% ДВ.

Поливинилпирролидон (ПВП) – 1-этенилпирролидин-2-ОН марки К-15. Продукция компании Voai NKY Pharmaceuticals LTD (КНР). Серия 160828002-0.

Образцы твердой дисперсии альбендазола с ПВП и арабиногалактаном получали в валковой мельнице при энергонапряженности 1g и экспозиции 4 ч.

Размеры полученных кристаллов 1-10 мкм. Растворимость препарата повышалась в 40 раз.

Для испытаний использовали лабораторные образцы супрамолекулярного комплекса альбендазола с различными полимерами (арабиногалактан, поливинилпирролидон и др.), полученного по механохимической технологии и адресной доставки Drug Delivery System с разной концентрацией ДВ (5, 10, 20 %) и разной продолжительности обработки в шаровых мельницах Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН совместно с д.т.н. (С. С. Халиковым) и Института химии твердого тела и механохимии СО РАН д.х.н. (А. В. Душкиным).

Предварительно антигельминтную активность образцов супрамолекулярных комплексов альбендазола изучали на лабораторных моделях.

Испытание на модели *Trichinella spiralis*. Изучение нематодоцидной активности новых супрамолекулярных комплексов альбендазола проводили на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*, в возрасте 1,5–2 месяцев в дозе 250 личинок на животное [22, 45, 138]. Животных заражали через рот введением суспензии с личинками с помощью шприца с канюлей. На третьи сутки после заражения мышам опытных групп (по 5–7 голов в каждой) вводили перорально однократно различные образцы супрамолекулярного комплекса альбендазола, полученные по разной технологии. Мыши первой контрольной группы получали базовый препарат – субстанцию альбендазола. Все препараты применяли в дозе 10,0 мг/кг. Животные второй контрольной группы получали дистиллированную воду в соответствующем объеме.

Животных убивали декапитацией на вторые сутки после введения препаратов. Нематодоцидную активность испытуемых препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия тонкого отдела кишечника. Тонкий кишечник мышей вскрывали ножницами по всей длине, помещали в физиологическом растворе в аппарат Бермана. Затем пробы ставили в термостат

при температуре 37–39 °С на 2 часа, после чего седимент исследовали под бинокулярной лупой и подсчитывали число обнаруженных *T. spiralis*.

Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных нематод и интенсэффективности.

Испытание на модели *Hymenolepis nana*. Испытание на цестодоцидную активность образцов этих же супрамолекулярных комплексов альбендазола в сравнении с субстанцией альбендазола в равных дозах по 10,0 мг/кг проводили на белых мышах, экспериментально инвазированных *H. nana*. Мышей заражали перорально с помощью шприца с канюлей в дозе 200 яиц на животное. Для этого собранных от предшествующего заражения цестод *H. nana* растирали пестиком в ступке или разрушали в небольшом объеме водопроводной воды посредством неоднократного насасывания в шприц с насаженной на него иглой-канюлей для перорального заражения. На 13-е сутки после заражения в желудок мышей разных групп вводили различные тестируемые образцы препаратов однократно в дозе 10,0 мг/кг в 1%-ном крахмальном геле. Животным контрольной группы вводили крахмальный гель в соответствующем объеме.

На четвертые сутки после введения препаратов животных убивали декапитацией. Активность препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия тонкого кишечника. Извлеченных при вскрытии цестод подсчитывали. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных цестод и интенсэффективности. Полученные результаты обработали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel.

Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола при нематодирозе и других стронгилятозах пищеварительного тракта овец. Для проведения испытаний были наработаны экспериментальные образцы супрамолекулярных комплексов альбендазола путем механохимической модификации субстанции альбендазола с различными полимерами в активаторах ударно-стирающего типа.

Испытание новых комплексов альбендазола проводили на Подольской опытно-производственной базе на 45 помесных овцах разного возраста, спонтанно инвазированных нематодирусами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят. Овец разделили на 5 равноценных групп по 8–9 голов в каждой. Животным первой группы вводили перорально однократно лекарственную форму альбендазола № 2 в дозе 1,0 мг/кг по ДВ. Овцы второй группы получали лекарственную форму альбендазола № 1 в этой же дозе.

Эти лекарственные формы получены с применением различных полимеров и типов активации. Овцы третьей и четвертой групп получали базовый препарат – альбендазол в дозе соответственно 1,0 и 10,0 мг/кг. Животные контрольной группы препарат не получали.

Эффективность препаратов учитывали по результатам копроовоскопических исследований количественным методом флотации с использованием счетной камеры ВИГИС для подсчета яиц гельминтов до и через 18 суток после дегельминтизации.

Антигельминтную эффективность образцов препарата рассчитывали по типу «контрольный тест» и «критический тест» согласно Руководству Всемирной Ассоциации за прогресс ветеринарной паразитологии [201]. Полученные результаты обработали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel. Часть исследований по терапии и определению гельминтов до вида выполняли совместно с профессором И. А. Архиповым.

Титрацию терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола при желудочно-кишечных стронгилятозах овец проводили в ОАО «Агроресурс» Пестравского района Самарской области в июне-июле 2013 г. на 68 ягнятах текущего года рождения, спонтанно инвазированных различными видами стронгилят. По принципу аналогов в опыт подобрали 6 групп животных по 10–12 голов в каждой. Ягнятам 1-й группы вводили однократно перорально супрамолекулярный комплекс альбендазола с поливинилпирролидоном (ПВП) в дозе 2,0 мг/кг по ДВ из расчета 20 мг по препарату на 1 кг массы животного.

Овцам второй и третьей групп препарат применяли в дозе соответственно 1,0 и 3,0 мг/кг по ДВ. Животные 4 и 5-й групп получали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозе соответственно 2,0 и 5,0 мг/кг. Ягнята 6-й группы препарат не получали и служили контролем.

Эффективность определяли на основании результатов исследований проб фекалий овец всех групп до и через 17 суток после введения препаратов. Кроме того, проводили учет эффективности по результатам гельминтологических вскрытий сычуга и кишечника выборочно убитых животных по 3 головы из каждой группы. Видовой состав нематод устанавливали по определителю В. М. Ивашкина [39].

Эффективность препарата при диктиокаулезе овец изучали в хозяйстве Самарской области в июле 2013 года на 48 мериносовых овцах (молодняк 1 и 2-го года рождения), спонтанно инвазированных легочными стронгилятами по результатам предварительной копроларвоскопии по методу Бермана. Животных пронумеровали и с учетом массы тела и степени заражения разделили на 4 группы: 3 опытных и 1 контрольную. Овцам 1-й опытной группы (12 гол.) назначали перорально однократно препарат в дозе 2,0 мг/кг по ДВ из расчета 20 мг на 1 кг массы тела. Животным 2 и 3-й групп задавали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозах соответственно 2,0 и 5,0 мг/кг. Овцы 4-й группы (9 гол.) препарат не получали и служили контролем.

Эффективность препарата учитывали по результатам исследований проб фекалий овец до и через 15 суток после введения препарата. Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола рассчитывали по типу «контрольный тест» путем подсчета числа личинок в 1 г фекалий у опытных и контрольных животных [17, 201].

Испытание препарата при мониезиозе овец проводили в ОАО «Агроресурс» Пестравского района Самарской области в июле 2013 г. В опыт подобрали 60 ягнят текущего года рождения, спонтанно инвазированных мониезиями. Животных разделили на 6 равноценных групп по 10 голов в каждой. Ягнятам первой, второй и третьей опытных групп супрамолекулярный

комплекс альбендазола вводили перорально однократно в дозах соответственно 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ. Животные 4 и 5-й групп получали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозах соответственно 2,0 и 5,0 мг/кг по ДВ. Ягнтям 6-й группы препарат не применяли, и они служили контролем.

Эффективность препарата учитывали по результатам копроовоскопических исследований методом флотации до и через 10 суток после применения препарата («контрольный тест»).

Эффективность препарата при трихоцефалезе овец изучали в 2014 году в Самарской области на 54 овцах. В опыт подбирали спонтанно инвазированных овец по результатам исследований проб фекалий методом флотации с подсчетом числа яиц трихоцефал в 1 г фекалий. Животных взвешивали, номеровали и разделяли на 5 опытных и одну контрольную группы по 8–10 голов в каждой. Овцам 1, 2 и 3-й опытных групп задавали супрамолекулярный комплекс альбендазола однократно в дозах 2,0; 4,0 и 5,0 мг/кг по ДВ. Овцам 4 и 5-й групп назначали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозах соответственно 2,0 и 5,0 мг/кг по ДВ. Животным 6-й группы препарат не применяли, и они служили контролем.

Эффективность препарата учитывали по типу «контрольный тест» по результатам копроовоскопических исследований животных до и через 18 суток после введения препарата.

Эффективность препарата против аноплоцефалат разных видов изучали в хозяйствах Большечерниговского района Самарской области, неблагополучных по мониезиозу, авителлинозу и тизаниезиозу в июне-июле 2014 года на овцах, спонтанно инвазированных *Avitellina centripunctata* (11 гол.) и *Thysaniezia giardi* (9 гол.). Препарат назначали овцам однократно перорально в дозе 2,0 мг/кг по ДВ из расчета 20 мг на 1 кг массы животного.

Эффективность препарата оценивали на основании исследования проб фекалий до и через 18 суток после введения препарата.

Эффективность препарата против половозрелых и личинок стронгилят сучуга овец изучали на Подольской опытно-производственной базе на 10

выбракованных валухах, разделенных на 2 группы по 5 голов в каждой. Валухам 1-й группы задавали супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ однократно. Животные 2-й группы препарат не получали и служили контролем.

Эффективность препарата оценивали по результатам гельминтологического вскрытия пищеварительного тракта валухов через 6 суток после дегельминтизации.

Личиночные стадии нематод обнаруживали при компрессорном исследовании соскобов слизистой оболочки сычуга. Обнаруженных гельминтов идентифицировали по определителю паразитических нематод [76]. Личинок нематод идентифицировали до рода по критериям, описанным В. Н. Трач [81].

Полученные результаты обрабатывали статистически с учетом средних величин и их ошибок. Расчет эффективности препарата проводили отдельно против личинок и взрослых нематод.

Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола против неполовозрелых и половозрелых *Fasciola hepatica* изучали на базе вивария ВНИИП им. К. И. Скрябина на 20 белых крысах, экспериментально инвазированных фасциолами в дозе 20 адолескариев на голову. Через 4 недели после заражения крысам 1-й группы (10 гол.) задавали в желудок из шприца с зондом супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ. Животные 2-й группы (5 гол.) получали препарат в этой же дозе через 12 недель после заражения. Животные 3 и 4-й групп получали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозе 10,0 мг/кг соответственно через 4 и 12 недель после заражения. Крысы 5 и 6-й групп препарат не получали и служили контролем. Убой и гельминтологическое вскрытие печени животных 1, 3 и 5-й групп проводили через 5 недель после заражения, а крыс 2, 4 и 6-й групп – через 13 недель. При гельминтологическом вскрытии печени учитывали количество и стадию развития фасциол. Половозрелыми считали фасциол, у которых в матке обнаруживали под микроскопом яйца желтого цвета.

Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола при дикроцелиозе овец проводили в ООО «Юг Поволжья» Большечерниговского района Самарской области. По результатам предварительных копроовоскопических исследований по принципу аналогов было сформировано 4 группы овец в возрасте 3–5 лет по 10 голов в каждой, спонтанно инвазированных *Dicrocoelium lanceatum*. Овцам 1 и 2-й опытных групп препарат назначали в дозах соответственно 5,0 и 10,0 мг/кг по ДВ. Животные 3-й группы получали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозе 10,0 мг/кг. Овцам 4-й группы препарат не применяли, и они служили контролем.

Эффективность препарата учитывали по результатам исследований проб фекалий овец всех групп до и через 20 суток после введения.

Овоцидные свойства препарата. Действие препарата на яйца мониезий изучали по методу Ф. А. Волкова [29] на основании исследований морфологии и структуры яиц, а также по методу А. Х. Цолоева путем добавления на каплю с яйцами одной капли 5%-ного раствора йода. Нежизнеспособные экземпляры окрашиваются в оранжевый или темно-коричневый цвет, а жизнеспособные яйца не меняют цвет [88].

Титрацию терапевтической дозы препарата при стронгилятозах пищеварительного тракта молодняка крупного рогатого скота проводили в ООО «Юг-Поволжья» Большечерниговского района Самарской области в сентябре 2015 г. на 60 головах молодняка крупного рогатого скота в возрасте 12–16 мес., спонтанно инвазированных стронгилятами разных родов. В опыт подбирали по принципу аналогов 6 групп животных по 10 голов в каждой. Молодняку 1, 2 и 3-й опытных групп вводили внутрь однократно супрамолекулярный комплекс альбендазола (10%) в дозах соответственно 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ, а по массе 10,0; 20,0 и 30,0 мг/кг. Животные 4 и 5-й групп получали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозах соответственно 2,0 и 7,5 мг/кг. Молодняк 6-й группы препарат не получал и служил контролем. Эффективность препаратов определяли в опыте типа «контрольный тест» на основании исследований проб фекалий животных всех групп до и через 18 суток после введения препаратов.

Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота проводили в Самарской области в июле 2014 года на 28 головах молодняка крупного рогатого скота в возрасте 12–16 мес. черно-пестрой породы, спонтанно инвазированных диктиокаулами. По методу Бермана подбирали в опыт 28 зараженных диктиокаулами животных, которых с учетом массы тела и степени зараженности разделили на 3 группы по 9–10 голов в каждой. Животным первой опытной группы назначали перорально однократно препарат в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. Молодняку второй группы задавали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозе 7,5 мг/кг. Животные 3-й группы препарат не получали и служили контролем.

Эффективность препарата определяли в опыте типа «контрольный тест» путем исследования проб фекалий животных до и через 15 суток после введения препарата.

Испытание препарата при мониезиозе телят проводили в ООО «Юг-Поволжья» Большечерниговского района Самарской области в июле-августе 2014 года на телятах текущего года рождения в возрасте 6–7 мес., спонтанно инвазированных мониезиями. По методу флотации в опыт подобрали 30 зараженных мониезиями животных, которых распределили на 3 равноценные группы по 10 голов в каждой. Животным первой опытной группы назначали внутрь однократно супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. Телятам второй группы задавали базовый препарат – субстанцию альбендазола в дозе 7,5 мг/кг. Животные 3-й группы препарат не получали и служили контролем.

Эффективность препарата определяли путем исследования проб фекалий животных всех групп методом флотации до и через 10 суток после лечения.

Токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола изучали на лабораторных животных, которых получали из питомника «Филиал Андреевка ГУ НЦ биомедицинских технологий РАМН». Белых мышей содержали в виварии в поликарбонатных клетках по 10 голов, крыс – по 6 голов

в соответствии с правилами лабораторной практики и приказом МЗ СССР № 1179 от 10.10.83 г. [64].

Работу с животными проводили в соответствии с приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.77 г. и правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей [63].

Доклинические исследования осуществляли в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ [65].

При исследовании острой токсичности на каждую дозу препарата брали по 6 крыс и 10 мышей.

Острую токсичность препарата при введении в желудок рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона, а оценку степени опасности лекарственного средства – по ГОСТ 12.1.007-76. Для этого исследуемый препарат вводили с помощью шприца, снабженного специальным металлическим зондом, в желудок: белым беспородным мышам массой 18-20 г в дозах 3000, 6000, 9000 и 12000 мг/кг по препарату, белым крысам массой 180-200 г в дозах 2500, 5000, 7500 и 10000 мг/кг по препарату однократно или дробно. В течение 14 суток вели наблюдение за общим состоянием и поведением животных, обращали внимание на проявление симптомов интоксикации, учитывали время гибели и число павших животных. Трупы павших и декапитированных животных подвергали патологоанатомическому вскрытию для установления степени поражения внутренних органов.

Раздражающее действие препарата на кожу изучали на 30 белых беспородных крысах-самках массой 190-220 г, которым на выстриженный участок кожи размером 5 × 5 см в области спины наносили препарат в дозах 5000, 10000, 15000 и 20000 мг/кг по препарату однократно, равномерно распределив его по всей поверхности участка и слегка втирая в кожу. Крысам контрольной группы препарат не применяли. Раздражающее действие препарата на кожу крыс оценивали сразу после нанесения его и далее через 1, 2, 24, 48 и 72

часа. Отмечали функционально-морфологические изменения кожи (покраснение, отечность, шелушение, наличие трещин, изъязвлений, кровоизлияний и т. д.).

Исследование действия препарата на слизистую оболочку глаза проводили на 4 взрослых кроликах массой 2,5-3,0 кг, которым в конъюнктивальный мешок левого глаза с помощью пипетки закапывали 1 каплю препарата однократно, правый глаз служил контролем. Состояние глаз и реакцию слизистых оболочек оценивали сразу после закапывания, далее через 1, 24, 48 и 72 часа. Реакцию оценивали в баллах по шкале, приведенной в «Методических указаниях к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» [53]: 0 - видимой реакции нет; 1 – легкое покраснение конъюнктивы; 2 – покраснение конъюнктивы и частично склеры; 3 – резкое покраснение конъюнктивы и всей склеры, гнойный офтальмит.

Кумулятивные свойства препарата оценивали по методу Ю. С. Кагана, В. В. Станкевича [41]. В опыт подобрали 2 группы крыс-самцов массой тела по 140-160 г по 10 голов в каждой. Препарат вводили в течение двух месяцев ежедневно в желудок с 1%-ным крахмальным гелем в дозах 1250 и 625 мг/кг, т. е. 1/10 и 1/20 от дозы максимально возможной для внутрижелудочного введения крысам – 12500 мг/кг. В течение всего опыта наблюдали за общим состоянием и поведением животных, учитывали падеж крыс и проявление признаков токсикоза. Этот метод позволяет определить коэффициент кумуляции, который является количественным показателем действия веществ и рассчитывается по формуле:

$$K_{\text{кум.}} = \frac{\text{Суммарная доза}}{\text{ЛД}_{50}}$$

Основным критерием оценки результатов была гибель животных. Кроме того, учитывали общее состояние и поведение крыс.

Субхроническую токсичность препарата изучали на 40 крысах-самцах исходной массой 180-220 г, которых разделили на 4 равноценные группы по 10 крыс в каждой: 3 опытных и 1 контрольную. Животным первой, второй и третьей групп препарат вводили в желудок однократно в течение 7 суток в дозах соответственно 1500 мг/кг (1/10 от ЛД₅₀), 750 мг/кг (1/20 от ЛД₅₀) и 500 мг/кг (1/50 от ЛД₅₀). Контрольным животным вводили однократно внутримышечно воду для инъекций.

В течение всего периода применения препарата вели наблюдение за общим состоянием и поведением животных, возможной гибелью, приемом корма и воды, видимыми физиологическими функциями.

Ежедневно крыс взвешивали и регистрировали массу тела. Через одни сутки после последнего введения препарата животных убивали декапитацией и отбирали пробы крови (с и без антикоагулянта) для определения гематологических и биохимических показателей. Основные показатели периферической крови крыс определяли на гематологическом анализаторе PCE 90-vet (Китай), лейкограмму – общепринятым методом. Биохимические показатели крови исследовали на анализаторе Biosystems A-15 (Испания). Массу основных органов определяли на весах «AND HL400» (Япония) и рассчитывали массовые коэффициенты.

Оценку препарата на эмбриотоксическое и тератогенное действие проводили на белых крысах-самках согласно «Методическим рекомендациям по оценке влияния препаратов на генеративную функцию животных», одобренным Минздравом РФ [62].

В опытах использовали 60 беспородных белых самках крыс массой 200-230 г. К самкам, находящимся в стадии эструса и проэструса, на ночь подсаживали самцов в соотношении 4 : 1. За первые сутки беременности принимали день обнаружения спермиев во влагалище самок после подсадки самцов. В каждой опытной и контрольной группе было по 10 животных. Всего было сформировано 12 групп: 6 опытных и 6 контрольных. Контрольным животным в эти же сроки вводили в желудок воду. Перед применением препарат

разбавляли водой с таким расчетом, чтобы в 0,25 мл содержалось 2,0 мг действующего вещества на крысу средней массой 250 г.

Животным 1, 2 и 3-й опытных групп вводили препарат внутримышечно в дозе 4,0 мг/кг по ДВ, крысам 7, 8 и 9-й групп – в дозе 8,0 мг/кг по ДВ. Животные 4, 5, 6, 10, 11 и 12-й групп служили контролем; им вводили раствор для инъекций. Препарат в указанных дозах вводили крысам соответственно: первой и четвертой группе с 1 по 6-е сутки беременности, 2 и 5-й группе – с 6 по 16-е сутки, 3 и 6-й группе – с 16 по 19-е сутки. Учет результатов исследований проводили после убоя самок путем декапитации на 20-е сутки беременности.

При вскрытии у самок крыс извлекали матку и яичники. В яичниках подсчитывали число желтых тел беременности, в матке – число мест имплантации, живых, погибших и резорбированных плодов. Плоды осматривали под бинокулярной лупой для обнаружения внешних аномалий; взвешивали и измеряли размер плодов, массу и диаметр плаценты. По соотношению числа желтых тел, мест имплантации и живых плодов вычисляли показатели общей эмбриональной смертности, предимплантационной и постимплантационной гибели.

После взвешивания плоды в помете от каждой самки делили на две равные части. Половину плодов фиксировали в 95%-ном этиловом спирте для исследования костной системы по методу Даусона. Измерение длины центров окостенения скелета (лопаточная, плечевая, локтевая, лучевая, бедренная, большая и малая берцовые) проводили под бинокулярной лупой МБС с помощью микроанатомического анализа на наличие аномалий внутренних органов по методу Вильсона, модифицированному А. П. Дыбаном [33].

Полученные цифровые данные обрабатывали статистически по методу Стьюдента-Фишера с использованием компьютерной программы Microsoft Excel и другими методами [61].

Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец изучали на 20 овцах массой 34-42 кг, разделенных на 4 группы по 5 голов в каждой. Овцам 1, 2 и 3-й групп препарат вводили перорально однократно в

терапевтической дозе 2,0 мг/кг по ДВ, в 3 раза (6,0 мг/кг по ДВ) и в 5 раз (10,0 мг/кг по ДВ) увеличенных дозах. Контролем служили животные, которым препарат не применяли.

Пробы крови для гематологических и биохимических исследований брали у животных из яремной вены в одно и то же время – утром до первого введения (0 сутки исследования) и через 1, 3 и 5 суток. Ежедневно вели наблюдения за клиническим состоянием животных, приемом корма и воды. Учитывали температуру тела, число сердечных ударов, дыхательных движений и сокращений рубца за 2 мин.

Гематологические показатели овец определяли на анализаторе PCE 90-vet (Китай), лейкограмму – общепринятым методом. Биохимические показатели крови исследовали на анализаторе Biosystems A-15 (Испания).

Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм крупного рогатого скота изучали на 20 головах молодняка крупного рогатого скота массой тела 170-220 кг черно-пестрой породы, разделенных на 4 группы по 5 голов в каждой. Препарат назначали в тех же дозах, как и овцам и исследовали животных аналогично.

Комиссионное испытание препарата при смешанной инвазии овец проводили в ООО «Эльмир» Большечерниговского района Самарской области в сентябре 2017 г. В комиссию входили: д.в.н., проф. И. А. Архипов (ВНИИП), д.в.н. К. М. Садов (Самарская НИВС), к.в.н., с.н.с. А.И. Варламова (Самарская НИВС), ветврач этого хозяйства М. Е. Скобал.

Препарат в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (20 мг на 1 кг массы животного) вводили перорально однократно 40 валухам в возрасте 6-8 месяцев, спонтанно инвазированным стронгилятами пищеварительного тракта и мониезиями (30 гол.). Контролем служили 30 овец, инвазированных стронгилятами, и 23 овцы, зараженные мониезиями, которым препарат не применяли.

Эффективность препарата учитывали по результатам копроовоскопических исследований до и через 15 суток после

дегельминтизации. Расчет эффективности препарата проводили по типу «контрольный тест».

Производственное испытание препарата при смешанной инвазии овец проводили в хозяйстве Московской области на 68 овцах разного возраста, которым задавали препарат внутрь однократно в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (20 мг на 1 кг массы животного по препарату). Эффективность препарата оценивали по результатам копроовоскопических исследований 20% поголовья до и через 15 суток после дегельминтизации.

2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.2.1. Антигельминтная эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола, полученных по механохимической технологии с использованием адресной доставки **Drug Delivery System**, на лабораторной модели

2.2.1.1. Испытание на модели *Trichinella spiralis*

Полученные результаты испытания супрамолекулярных комплексов альбендазола приведены в таблице 1 и свидетельствуют о 100%-ной эффективности против *Trichinella spiralis* супрамолекулярных комплексов альбендазола с арабиногалактаном и поливинилпирролидоном. Животные, получавшие эти комплексы, полностью освободились от трихинелл, на что указывают результаты гельминтологических вскрытий кишечника мышей.

Комплекс альбендазола с аэросилом оказал также высокий эффект, равный 97,4 %. Эффективность базового препарата в дозе 10,0 мг/кг по ДВ оказалась значительно ниже, о чем указывает обнаружение в кишечнике у мышей, в среднем, по $39,8 \pm 3,2$ экз. трихинелл.

У животных контрольной группы обнаружили, в среднем, по $148,4 \pm 6,3$ трихинелл.

Таким образом, супрамолекулярные комплексы альбендазола с АГ и ПВП в дозе 1,0 мг/кг по ДВ оказали 100%-ный эффект при экспериментальном трихинеллезе мышей, что в 10 раз превышает активность базового препарата.

2.2.1.2. Испытание на модели *Hymenolepis nana*

Результаты испытания супрамолекулярных комплексов на основе альбендазола приведены в таблице 2 и свидетельствуют о различной степени их активности против *Hymenolepis nana*.

Таблица 1 – Нематодоцидная эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола при трихинеллезе белых мышей

Группа мышей	Состав препарата	Доза препарата по ДВ, мг/кг	Число мышей в группе	Обнаружено трихинел при вскрытии, экз./гол.	ИЭ, %
Опытная	Альбендазол 10% + Арабиногалактан 90%	1,0	5	0	100
Опытная	Альбендазол 10% + Поливинилпирролидон 90%	1,0	5	0	100
Опытная	Альбендазол 10% + Аэросил 90%	1,0	5	3,8±0,3	97,44
Опытная	Альбендазол (базовый)	10,0	5	39,8±3,2	73,19
Контрольная	–	–	5	148,4±6,3	–

Таблица 2 – Цестодоцидная эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола при гименолепидозе белых мышей

Группа мышей	Состав препарата	Доза препарата по ДВ, мг/кг	Число мышей в группе	Обнаружено гименолеписов при вскрытии, экз./гол.	ИЭ, %
Опытная	Альбендазол 10% + Арабиногалактан 90%	1,0	5	2,5±0,4	90,64
Опытная	Альбендазол 10% + Поливинилпирролидон 90%	1,0	5	0	100
Опытная	Альбендазол 10% + Аэросил 90%	1,0	5	20,4±2,6	23,60
Опытная	Альбендазол (базовый)	10,0	5	24,2±2,7	10,12
Контрольная	–	–	5	26,7±3,0	–

100%-ную эффективность при гименолепидозе мышей проявил комплекс альбендазола с ПВП в дозе 1,0 мг/кг по ДВ. Препарат активен как против имагинальных, так и неполовозрелых цестод. При вскрытии кишечника мышей, получавших этот препарат, цестод не обнаруживали. После введения супрамолекулярного комплекса альбендазола с АГ в кишечнике животных находили нежизнеспособных гименолеписов и единичные экземпляры подвижных цестод. Получена 90,64%-ная эффективность этого комплекса против цестод.

Супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 1,0 мг/кг по ДВ оказался недостаточно эффективным. Активность его против цестод была равной 23,6 %. Базовый препарат – альбендазол в дозе 10,0 мг/кг по ДВ не проявил активности против *H. nana*.

В кишечнике животных контрольной группы обнаружили, в среднем, по $26,7 \pm 3,0$ экз./гол. *H. nana*, из них 35% составили неполовозрелые цестоды.

Таким образом, из испытанных комплексов альбендазола, полученных по механохимической технологии, комплекс с ПВП показал 100%-ную эффективность против цестод *H. nana*, что указывает на широкий спектр антигельминтного действия, так как в предыдущем опыте он обладал 100%-ной активностью против нематод. Эффективность этого комплекса в дозе 1,0 мг/кг по ДВ была выше против цестод по сравнению с базовым препаратом альбендазолом.

Следует отметить, что для лечения трихинеллеза человека альбендазол рекомендуется применять в дозе 20–40 мг/кг ежедневно в течение 2-3 недель.

Учитывая перспективность применения супрамолекулярного комплекса альбендазола с ПВП, полученные данные на лабораторной модели следует подтвердить на сельскохозяйственных животных в полевых условиях.

2.2.2. Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола при основных гельминтозах овец и крупного рогатого скота

2.2.2.1. Эффективность комплексов при нематодирозе и других стронгилятозах пищеварительного тракта овец

Результаты испытания супрамолекулярных комплексов альбендазола при нематодозах овец приведены в таблице 3 и свидетельствуют о 95,0%-ной эффективности препарата с ПВП в дозе 1,0 мг/кг по ДВ при нематодирозе и 100%-ной эффективности против стронгилят других видов. Супрамолекулярный комплекс альбендазола с арабиногалактаном в дозе 1,0 мг/кг по ДВ показал 87,57%-ный эффект против нематодир и 94,32%-ную активность против других видов стронгилят пищеварительного тракта.

Базовый препарат – альбендазол в дозе 10,0 мг/кг проявил 99,2%-ный эффект против нематодирозов и 100%-ный – против других желудочно-кишечных стронгилят овец, а в дозе 1,0 мг/кг оказался практически неэффективным. Учитывая то, что супрамолекулярные комплексы альбендазола испытаны в дозе 10,0 мг/кг по лекарственной форме, а по ДВ 1,0 мг/кг, то можно полагать, что эффективность этих комплексов, приготовленных по механохимической технологии, была в 9,5 и 8,7 раз выше базового препарата при нематодирозе и в 10 раз выше при других желудочно-кишечных стронгилятозах овец. Животные хорошо переносили препараты; побочного их действия на организм не отмечали.

Таким образом, на овцах, спонтанно инвазированных нематодами подотряда Strongylata, получена высокая эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола, приготовленных по механохимической технологии с использованием адресной доставки. Эффективность новых лекарственных форм альбендазола была в 8,5–10 раз выше эффективности базового препарата альбендазола.

Таблица 3 – Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола при нематодозах овец

Группа овец	Состав препарата	Доза по ДВ, мг/кг	Число овец в группе	Из них освобоодилось после лечения, гол.	Обнаружено яиц нематод в 1 г фекалий, экз.		ЭЭ, %	Снижение числа яиц нематод, %
					до опыта	после лечения		
<i>Нематодироз</i>								
Опытная	Альбендазол 10% + ПВП 90 %	1,0	9	8	118,3±7,2	6,3±0,8	88,9	95,01
Опытная	Альбендазол 10% + АГ 90%	1,0	9	7	120,5±7,6	15,7±1,6	77,8	87,57
Опытная	Альбендазол (базовый)	1,0	9	0	122,0±7,5	117,3±7,6	0	7,13
Опытная	Альбендазол (базовый)	10,0	9	8	119,7±8,0	1,0	88,9	99,20
Контрольная	–	–	9	0	121,4±7,8	126,3±8,1	–	–
<i>Другие желудочно-кишечные стронгилятозы</i>								
Опытная	Альбендазол 10% + ПВП 90%	1,0	9	9	131,2±8,3	0	100	100
Опытная	Альбендазол 10% + АГ 90%	1,0	9	8	129,6±7,8	7,6±0,8	88,9	94,32
Опытная	Альбендазол (базовый)	1,0	8	0	131,7±7,7	127,3±8,3	0	4,79
Опытная	Альбендазол (базовый)	10,0	8	8	132,4±8,2	0	100	100
Контрольная	–	–	8	0	130,3±8,7	133,7±8,4	–	–

2.2.2.2. Титрация терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола при желудочно-кишечных стронгилятозах овец

Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола в разных дозах приведены в таблице 4 и свидетельствуют о повышении эффективности препарата с увеличением дозы. Так, препарат в дозе 3,0 мг/кг по ДВ показал 100%-ную эффективность против стронгилят пищеварительного тракта овец. Эффективность препарата в дозах 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ составила соответственно 98,9 и 95,26%.

Эффективность базового препарата - субстанции альбендазола в дозах 5,0 и 2,0 мг/кг была равной соответственно 95,87 и 46,92%.

Сравнивая эффективность базового препарата и супрамолекулярного комплекса альбендазола в одной и той же дозе 2,0 мг/кг по ДВ, можно убедиться, что альбендазол в форме супрамолекулярного комплекса, приготовленного по механохимической технологии с использованием ПВП оказался более чем в 2 раза эффективнее, чем субстанция альбендазола.

Таким образом, дозу супрамолекулярного комплекса альбендазола 2,0 мг/кг по ДВ можно считать терапевтической при стронгилятозах пищеварительного тракта овец.

Зараженность овец контрольной группы в период опыта существенно не изменялась ($P > 0,05$). При вскрытии пищеварительного тракта овец контрольной группы обнаружили, в среднем, по $130,3 \pm 12,6$ экз. *Nematodirus helvetianus*, $92,0 \pm 8,7$ экз. *Haemonchus contortus*, $40,0 \pm 4,7$ экз. *Bunostomum phlebotomum* и $25,3 \pm 3,7$ экз. *Ostertagia circumcincta*.

Таблица 4 – Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола в разных дозах при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в опыте типа «контрольный тест»

Группа животных	Препарат	Число овец в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, овец	Среднее число яиц нематод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц нематод, %
					до опыта	после лечения	
Опытная	СМКА*	12	2,0	11	173,6±11,7	2,0±0,3	98,90
Опытная	СМКА	12	1,0	8	169,8±11,2	8,6±0,7	95,26
Опытная	СМКА	12	3,0	12	170,4±12,3	0	100
Опытная	Альбендазол	12	2,0	0	181,5±11,4	96,3±8,4	46,92
Опытная	Альбендазол	10	5,0	9	177,0±10,8	7,5±0,8	95,87
Контрольная	-	10	-	0	175,6±11,2	181,4±12,3	0

Примечание: * - супрамолекулярный комплекс альбендазола

2.2.2.3. Испытание препарата при мониезиозе овец

Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе овец показали 100%-ную эффективность препарата в дозе 3,0 мг/кг по ДВ (табл. 5). Препарат в дозе 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ проявил соответственно 98,61 и 90,95%-ную эффективность против мониезий. Эффективность базового препарата – субстанции альбендазола оказалась ниже и составила в дозе 5,0 мг/кг 95,68% и в дозе 2,0 мг/кг 36,51%.

Доза супрамолекулярного комплекса альбендазола 2,0 мг/кг по ДВ рекомендуется как терапевтическая при мониезиозе овец. Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе оказалась в 2,7 раза выше активности базового препарата.

Зараженность ягнят контрольной группы до и в конце опыта существенно не отличалась ($P > 0,05$).

Таким образом, установлена терапевтическая доза супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе овец, равная 2,0 мг/кг по ДВ. Эффективность его против мониезий оказалась выше в 2,7 раза по сравнению с базовым препаратом – субстанцией альбендазола.

2.2.2.4. Активность препарата при диктиокаулезе молодняка овец

Полученные результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе молодняка овец приведены в таблице 6.

По результатам исследований проб фекалий молодняка овец после лечения СМКА в дозе 2,0 мг/кг по ДВ число личинок диктиокаул в фекалиях снизилось на 99,74%. Базовый препарат (субстанция альбендазола) показал в этой дозе слабый эффект (28,5%). Практически, ни одно животное не освободилось от инвазии.

Зараженность молодняка овец контрольной группы в период опыта существенно не изменялась ($P > 0,05$).

Таблица 5 – Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе ягнят

Группа ягнят	Препарат	Число ягнят в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, ягнят	Среднее число яиц цестод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц мониезий, %
					до опыта	после лечения	
Опытная	СМКА*	10	1,0	2	201,3±13,2	19,5±2,2	90,95
Опытная	СМКА	10	2,0	8	198,5±12,6	3,0±0,3	98,61
Опытная	СМКА	10	3,0	10	207,0±13,6	0	100
Опытная	Альбендазол	10	2,0	0	196,3±12,2	136,7±9,8	36,51
Опытная	Альбендазол	10	5,0	7	206,6±11,7	9,3±1,2	95,68
Контрольная	–	10	–	0	202,7±11,6	215,3±12,2	0

Таблица 6 – Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе молодняка овец

Препарат	Число овец в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Среднее число личинок <i>D. filaria</i> в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа личинок диктиокаул, %
				до опыта	после лечения	
СМКА	12	2,0	11	88,7±7,0	0,25	99,74
Альбендазол (субстанция)	12	2,0	0	90,3±6,9	67,3±6,5	28,56
Контроль	12	–	0	89,4±7,1	94,2±7,2	0

При вскрытии легких овец после лечения СМКА диктиокаул не обнаружили. У трех животных контрольной группы находили, в среднем, по $12,3 \pm 2,7$ экз. *Dictyocaulus filaria*.

Таким образом, супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал 99,7%-ную эффективность при диктиокаулезе молодняка овец.

2.2.2.5. Активность препарата при трихоцефалезе овец

Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при трихоцефалезе овец, приведенные в таблице 7, указывают на недостаточную эффективность препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ против трихоцефал. С увеличением дозы препарата до 4,0 и 5,0 мг/кг по ДВ эффективность повышалась.

При титрации терапевтической дозы препарата при трихоцефалезе овец установлено, что доза 2,0 мг/кг по ДВ, рекомендуемая при других нематодозах, оказалась недостаточно эффективной (70,0%). Супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозах 4,0 и 5,0 мг/кг по ДВ показал соответственно 97,5 и 99,2%-ный эффект против трихоцефал.

Эффективность базового препарата – субстанции альбендазола в дозе 2 и 5 мг/кг оказалась равной соответственно 25,1 и 70,0%.

Инвазированность овец контрольной группы трихоцефалами в начале и конце опыта отличалась несущественно ($P > 0,05$).

Таким образом, при применении супрамолекулярного комплекса альбендазола с поливинилпирролидоном, полученного по механохимической технологии, получено значительное повышение эффективности при трихоцефалезе овец. Дозу препарата 5,0 мг/кг по ДВ рекомендуем как терапевтическую. В этой же дозе базовый препарат – субстанция альбендазола был недостаточно эффективен (70,06%).

Таблица 7 – Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола при трихоцефалезе овец

Группа животных	Препарат	Число овец в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Среднее число яиц трихоцефал в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц нематод, %
					до опыта	после лечения	
Опытная	СМКА	10	2,0	0	127,2±8,7	27,4±2,3	79,40
Опытная	СМКА	9	4,0	6	130,7±8,6	3,3±0,4	97,52
Опытная	СМКА	10	5,0	9	134,2±8,3	1,0	99,25
Опытная	Альбендазол	8	2,0	0	129,6±7,9	99,6±8,5	25,12
Опытная	Альбендазол	9	5,0	2	131,0±8,4	39,7±2,8	70,06
Контрольная	–	8	–	0	128,6±9,5	133,0±9,3	0

2.2.2.6. Эффективность препарата против аноплоцефалит разных видов

Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола на овцах, спонтанно инвазированных *Moniezia expansa*, *M. benedeni*, *Avitellina centripunctata* и *Thysaniezia giardi*, показало высокую эффективность препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (табл. 8).

Получена 100%-ная эффективность препарата против *M. expansa*. Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ составила против *M. benedeni* 98,47%, *A. centripunctata* 97,35% и против *Th. giardi* 99,23%. Следовательно, терапевтическая доза препарата 2,0 мг/кг по ДВ, установленная при мониезиозе овец, оказалась эффективной и при авителлинозе и тизаниезиозе овец.

2.2.2.7. Эффективность препарата против половозрелых и личинок стронгилят сычуга овец

Полученные результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола против половозрелых и личинок стронгилят сычуга овец приведены в таблице 9. У овец контрольной группы в сычуге обнаружили, в среднем, по $92,0 \pm 6,3$ экз. имагинальных *Ostertagia ostertagi*, $81,6 \pm 5,7$ экз. половозрелых *Haemonchus contortus* и $23,3 \pm 3,4$ экз. *Trichostrongylus colubriformis*, а также $31,7 \pm 4,8$ экз. личинок нематод рода *Ostertagia*, $28,3 \pm 4,3$ экз. личинок рода *Haemonchus* и $4,6 \pm 1,1$ экз. личинок рода *Trichostrongylus*.

После дегельминтизации животных препаратом в дозе 2,0 мг/кг по ДВ в сычуге обнаружили, в среднем, $0,5 \pm 0,1$ экз. половозрелых *O. ostertagi*, $0,3 \pm 0,1$ экз. половозрелых *H. contortus* и $0,6 \pm 0,2$ экз. личинок остертагий и $0,5 \pm 0,2$ экз. личинок гемонхов. Имагинальных и личинок трихостронгилов у животных после лечения не обнаруживали.

Таблица 8 – Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при аноплоцефалидозах овец («критический тест»)

Вид цестод	Число овец в группе	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Среднее число яиц цестод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц цестод, %
			до опыта	после лечения	
<i>Moniezia expansa</i>	11	11	127,3±8,3	0	100
<i>Moniezia benedeni</i>	9	8	130,5±7,8	2,0±0,3	98,47
<i>Avitellina centripunctata</i>	10	8	132,0±8,6	3,5±0,4	97,35
<i>Thysaniezia giardi</i>	7	6	129,2±7,7	1,0±0,3	99,23

Таблица 9 – Активность супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ против личинок и имагинальных стронгилят сычуга овец

Вид/род стронгилят	Среднее число обнаруженных стронгилят, экз., в группах		ИЭ, %
	контрольной	опытной	
<i>Имагинальные стронгилята</i>			
<i>Ostertagia ostertagi</i>	92,0±6,3	0,5±0,1	99,46
<i>Haemonchus contortus</i>	81,6±5,7	0,3±0,1	99,64
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	23,3±3,4	0	100
<i>Личинки 4-й стадии</i>			
<i>Ostertagia</i>	31,7±4,8	0,6±0,2	98,11
<i>Haemonchus</i>	28,3±4,3	0,5±0,2	98,24
<i>Trichostrongylus</i>	4,6±1,1	0	100

Таким образом, супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал 99,4–100%-ную эффективность против имагинальных и 98,1–100%-ную – против личинок стронгилят сычуга овец.

2.2.2.8. Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола против неполовозрелых и половозрелых *Fasciola hepatica*

Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 10 мг/кг по ДВ в сравнении с базовым препаратом – субстанцией альбендазола в этой же дозе приведены в таблице 10 и свидетельствуют о разной степени их эффективности против имагинальных и неполовозрелых *Fasciola hepatica*.

Результаты гельминтологических вскрытий печени животных показали, что супрамолекулярный комплекс альбендазола обладает 92,3%-ной эффективностью против половозрелых фасциол. Эффективность его против неполовозрелых *F. hepatica* составила 49,26%. Эффективность базового препарата – субстанции альбендазола в дозе 10 мг/кг оказалась недостаточной против взрослых (53,8%) и неполовозрелых (16,4%) фасциол.

Интенсивность инвазии у белых крыс, экспериментально инвазированных *F. hepatica* в дозе по 20 экз. адолескариев на голову, составила через 5 недель после заражения $6,7 \pm 1,3$ экз. неполовозрелых особей и через 13 недель – $2,6 \pm 0,7$ экз./гол.

Таким образом, активность супрамолекулярного комплекса альбендазола, полученного по механохимической технологии, повысилась по сравнению с базовым препаратом, против имагинальных фасциол на 38,46%. Против неполовозрелых *F. hepatica* альбендазол практически неэффективен (16,42%), а супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 10 мг/кг по ДВ проявил 49,26%-ный эффект.

Таблица 10 – Активность супрамолекулярного комплекса альбендазола против фасциол разного возраста
(доза заражения 20 адолескариев/гол.)

Номер группы	Препарат	Доза, мг/кг, по ДВ	Недели после заражения	Обнаружено фасциол, в среднем, на 1 животное, экз.		ИЭ, %, против	
				через 5 недель после заражения (неполовозрелых)	через 13 недель после заражения (половозрелых)	неполовозрелых	половозрелых
1.	СМКА	10,0	4	3,4±0,5		49,26	
2.	СМКА	10,0	12		0,2		92,31
3.	Альбендазол	10,0	4	5,6±0,7		16,42	
4.	Альбендазол	10,0	12		1,2±0,3		53,85
5.	Контроль	–	4	6,7±1,3		0	
6.	Контроль	–	12		2,6±0,7		0

2.2.2.9. Испытание препарата при дикроцелиозе овец

Полученные результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при дикроцелиозе овец, приведенные в таблице 11, свидетельствуют о значительном повышении его эффективности в сравнении с эффективностью субстанции альбендазола в той же дозе. Так, супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 5,0 мг/кг по ДВ проявил 79,52%-ный эффект, т. е. практически одинаковую эффективность с субстанцией альбендазола в дозе 10,0 мг/кг. Комплекс альбендазола, приготовленный по механохимической технологии, в дозе 10,0 мг/кг по ДВ проявил 97,0%-ную активность.

В связи с этим, а также учитывая отсутствие эффективных препаратов против дикроцелий, рекомендуем применять при дикроцелиозе овец супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ.

2.2.2.10. Овоцидные свойства препарата

Полученные результаты изучения овоцидных свойств супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (терапевтическая доза препарата при мониезиозе и стронгилятозах), приведенные в таблице 12, указывают на изменения в морфологии и структуре яиц мониезий после применения овцам препарата.

На первые сутки после введения супрамолекулярного комплекса альбендазола в фекалиях овец 45,63% яиц мониезий были нежизнеспособными, что подтверждено результатами исследований морфологии и структуры яиц и в тесте с раствором йода.

Таблица 11 – Антигельминтная эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола при дикроцелиозе овец («контрольный тест»)

Группа животных	Препарат	Число овец в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Среднее число яиц дикроцелий в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц дикроцелий, %
					до опыта	после лечения	
Опытная	СМКА	10	5,0	3	126,7±9,7	27,8±3,7	79,52
Опытная	СМКА	10	10,0	3	130,3±8,5	4,1±1,4	97,00
Опытная	Альбендазол (субстанция)	10	10,0	1	131,0±9,2	28,6±2,6	78,93
Контрольная	–	10	–	0	129,4±8,7	135,7±8,6	0

Таблица 12 – Действие супрамолекулярного комплекса альбендазола на яйца мониезий после лечения овец в дозе 2,0 мг/кг

Сутки после лечения овец	Обнаружено яиц мониезий в 1 г фекалий		
	всего, экз.	из них	
		жизнеспособных, %	нежизнеспособных, %
Первые	127,3±7,2	54,37	45,63*
Вторые	180,4±8,3	32,68	67,32*
Третьи	70,6±5,4	22,55	77,45*
Контрольная группа	144,7±7,6	94,77	5,23

Примечание: * – $P \leq 0,05$.

Через двое суток после дегельминтизации овец 67,32 % яиц мониезий были нежизнеспособными. Наиболее интенсивно действие препарата на жизнеспособность яиц цестод отмечали на третьи сутки после дегельминтизации.

На третьи сутки 77,45 % яиц мониезий в фекалиях овец, леченных супрамолекулярным комплексом альбендазола, оказались нежизнеспособными.

В последующие сроки после лечения яиц мониезий в фекалиях леченых овец не обнаруживали.

Таким образом, применение супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе овец позволяет освободить организм от цестод и препятствует рассеиванию их яиц во внешней среде.

2.2.2.11. Титрация терапевтической дозы препарата при стронгилятозах пищеварительного тракта молодняка крупного рогатого скота

Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при стронгилятозах пищеварительного тракта молодняка крупного рогатого скота приведены в таблице 13 и указывают на различную степень эффективности препарата в разных дозах.

Установлено, что с повышением дозы препарата его эффективность против нематод повышалась. Так, экстенсэффективность СМКА в дозе 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ составила против нематодир соответственно 60, 80 и 90% при 89,07, 98,7 и 99,57%-ном снижении числа яиц нематодир в фекалиях. ЭЭ базового препарата – субстанции альбендазола в дозах 2,0 и 5,0 мг/кг оказалась равной соответственно 10 и 40% при снижении числа яиц нематодир в фекалиях на 56,95 и 89,85%.

Таблица 13 – Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола при желудочно-кишечных стронгилятозах молодняка крупного рогатого скота

Группа животных	Препарат	Число животных в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Обнаружено яиц нематод в 1 г фекалий, экз.		ЭЭ, %	Снижение числа яиц нематод, %
					до опыта	после лечения		
<i>Нематодироз</i>								
Опытная	СМКА	10	1,0	6	107,4±7,1	12,6	90	89,07
Опытная	СМКА	10	2,0	8	110,5±6,6	1,5	80	98,70
Опытная	СМКА	10	3,0	9	111,7±6,7	0,5	90	99,57
Опытная	Альбендазол (субстанция)	10	2,0	1	109,8±7,0	49,6	10	56,95
Опытная	Альбендазол (субстанция)	10	7,5	4	112,0±6,8	11,7	40	89,85
Контрольная	–	10	–	0	111,3±7,2	115,2±7,3	–	–
<i>Другие желудочно-кишечные стронгилятозы</i>								
Опытная	СМКА	10	1,0	6	128,3±8,1	13,3	60	90,20
Опытная	СМКА	10	2,0	1	130,6±8,4	1,0	90	99,27
Опытная	СМКА	10	3,0	10	132,0±7,9	0	100	100
Опытная	Альбендазол (субстанция)	10	2,0	2	129,7±8,3	62,8	20	53,73
Опытная	Альбендазол (субстанция)	10	7,5	5	131,6±8,2	18,7±8,2	50	86,22
Контрольная	–	10	–	0	127,6±8,0	135,7±8,4	–	–

Против других видов желудочно-кишечных стронгилят ЭЭ супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозах 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ составила соответственно 60, 90 и 100% при снижении на 90,2, 99,27 и 100% числа яиц нематод в фекалиях.

Базовый препарат – альбендазол в дозах 2,0 и 5,0 мг/кг показал соответственно 20 и 50%-ную ЭЭ при снижении числа яиц стронгилят в фекалиях на 53,73 и 86,22%.

Таким образом, при титрации терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола при стронгилятозах пищеварительного тракта молодняка крупного рогатого скота установлена высокая (98,7–99,3%) эффективность препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. В связи с этим эту дозу препарата рекомендуем как терапевтическую.

Следует отметить, что комплекс альбендазола, полученный по механохимической технологии с использованием полимера – поливинилпирролидона в качестве адресной доставки, показал в дозе 2,0 мг/кг по ДВ выше эффект, чем субстанция альбендазола в дозе 7,5 мг/кг.

2.2.2.12. Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота

Полученные данные изучения антигельминтной эффективности супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота приведены в таблице 14 и свидетельствуют о высокой (98,95%) эффективности препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. 11 из 12 леченых животных полностью освободились от диктиокаул, о чем указывает отсутствие личинок диктиокаул в фекалиях. ЭЭ препарата составила 91,66%.

Таблица 14 – Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе
молодняка крупного рогатого скота

Группа животных	Препарат	Число животных в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Среднее число личинок нематод в 1 г фекалий, экз.		ЭЭ, %	Снижение числа личинок в фекалиях, %
					до опыта	после лечения		
Опытная	СМКА	12	2,0	11	87,4±6,7	1,0	91,66	98,95
Опытная	Альбендазол (субстанция)	12	7,5	10	90,3±7,0	2,0	83,33	97,89
Контрольная	–	12	–	0	89,2±7,2	94,5±7,7	0	–

Эффективность базового препарата – субстанции альбендазола в рекомендованной ранее терапевтической дозе 7,5 мг/кг составила по результатам снижения числа личинок в фекалиях 97,89% при 83,33%-ной ЭЭ. 10 из 12 леченных альбендазолом животных полностью освободились от диктиокаул.

Инвазированность животных контрольной группы в период опыта существенно не изменялась ($P > 0,05$). Следовательно, супрамолекулярный комплекс альбендазола можно рекомендовать для дегельминтизации молодняка крупного рогатого скота при диктиокаулезе в дозе 2,0 мг/кг по ДВ.

2.2.2.13. Испытание препарата при мониезиозе телят

Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе телят приведены в таблице 15 и свидетельствуют о высокой эффективности препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ против мониезий. 9 из 10 леченых телят полностью освободились от мониезий после лечения. Число яиц мониезий в фекалиях леченых животных снизилось на 99,43%. Эффективность базового препарата – субстанции альбендазола в ранее рекомендованной терапевтической дозе 7,5 мг/кг оказалась равной 96,81% при 70,0%-ной ЭЭ.

Таким образом, терапевтический эффект при мониезиозе телят был достигнут при применении супрамолекулярного комплекса альбендазола в меньшей в 3,75 раза дозе (2,0 мг/кг по ДВ) по сравнению с субстанцией альбендазола (7,5 мг/кг). Дозу супрамолекулярного комплекса альбендазола 2,0 мг/кг по ДВ рекомендуем как терапевтическую при мониезиозе телят.

Таблица 15 – Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе телят

Группа животных	Препарат	Число животных в группе	Доза препарата, мг/кг, по ДВ	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Среднее число яиц цестод в 1 г фекалий, экз.		ЭЭ, %	Снижение числа яиц в фекалиях, %
					до опыта	после лечения		
Опытная	СМКА	10	2,0	9	169,8±11,4	1,0	90,0	99,43
Опытная	Альбендазол (субстанция)	10	7,5	7	175,6±11,3	5,6±1,3	70,0	96,81
Контрольная	–	10	–	0	171,4±12,3	175,2±11,7	–	–

2.2.3. Токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола

2.2.3.1. Острая токсичность препарата при введении в желудок

Результаты изучения токсичности препарата при введении в желудок крысам приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Показатели токсичности супрамолекулярного комплекса альбендазола (СМКА) при введении в желудок белым крысам

Доза препарата, мг/кг	Число павших/выживших по группам		
	СМКА с ПВП	СМКА с АГ	баз. альбендазол
2500	0/6	0/6	1/6
5000	0/6	0/6	5/6
7500	0/6	0/6	6/6
10000	0/6	1/6	6/6
12500	1/6	2/6	6/6

Примечание: ПВП – поливинилпирролидон; АГ – арабиногалактан.

У крыс после введения базового препарата – альбендазола отмечали гибель всех животных группы в течение 1–2-х суток после введения препарата в дозах 7500, 10000 и 12500 мг/кг. От дозы 5000 мг/кг пало пять животных из шести, а от дозы 2500 мг/кг пало одно животное из шести.

Супрамолекулярные комплексы альбендазола с ПВП и арабиногалактаном оказались менее токсичными, чем базовый альбендазол. Дозы супрамолекулярных комплексов 2500, 5000 и 7500 мг/кг не вызывали гибели животных. От дозы 12500 мг/кг комплекса с ПВП пало одно животное. От комплекса альбендазола с арабиногалактаном пала одна крыса, получавшая в желудок 10000 мг/кг и две крысы пали после дозы 12500 мг/кг. В большей дозе препарат ввести не удалось.

Как показали результаты исследований, препараты в дозе 3000 мг/кг не вызывали гибели мышей (табл. 17). Наименее токсичным оказался комплекс с ПВП. Только после его введения в желудок в дозе 15000 мг/кг отмечали гибель одной из 10 мышей. Комплекс альбендазола с арабиногалактаном вызывал падеж в дозе 12000 мг/кг. В дозе 15000 мг/кг пало две из 10 мышей.

Таблица 17 – Показатели токсичности препаратов при введении в желудок белым мышам

Доза препарата, мг/кг	Число павших/выживших по группам		
	СМКА с ПВП	СМКА с АГ	баз. альбендазол
3000	0/10	0/10	0/10
6000	0/10	0/10	6/4
9000	0/10	0/10	9/1
12000	0/10	1/9	10/0
15000	1/9	2/8	10/0

Максимально переносимой дозой супрамолекулярного комплекса альбендазола с ПВП является доза 12000 мг/кг. От максимальной вводимой дозы 15000 мг/кг пала одна из 10 мышей. В связи с этим ЛД₅₀ этого комплекса следует условно считать дозу > 15000 мг/кг.

ЛД₅₀ супрамолекулярного комплекса альбендазола с арабиногалактаном рассчитать также было невозможно в связи с тем, что от максимальной вводимой дозы препарата 15000 мг/кг пало две из 10 мышей. Максимально переносимой дозой супрамолекулярного комплекса альбендазола с АГ является доза 9000 мг/кг, не вызывающая падежа и признаков интоксикации организма.

Наиболее токсичным был базовый препарат – альбендазол, после введения которого в дозах 3000, 6000, 9000, 12000 и 15000 мг/кг пало соответственно 0, 6, 9, 10 и 10 из 10 мышей.

При клиническом наблюдении за животными установлено, что при введении в желудок базового препарата в токсических дозах (6000–10000 мг/кг) у крыс и мышей в первые часы отмечали одышку, возбуждение, тремор, постепенно переходящие в судороги, которые заканчивались или гибелью животных, или постепенным восстановлением жизненных функций организма животных.

При патологоанатомическом вскрытии павших животных регистрировали гиперемии стенок желудка, двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника. В

предсердиях обнаруживали темную несвернувшуюся кровь, на печени и почках точечные кровоизлияния; капсула с почек легко снимается.

Установлена выраженная чувствительность базового препарата – альбендазола. LD_{50} при введении в желудок белым крысам составила 3000, белым мышам – 5000 мг/кг.

С учетом установленных значений LD_{50} согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) супрамолекулярные комплексы с альбендазолом по степени воздействия на организм белых мышей и белых крыс относятся к 4 классу опасности – вещества малоопасные, а базовый препарат альбендазол – к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные).

Таким образом, супрамолекулярные комплексы альбендазола с ПВП и АГ по лекарственной форме оказались нетоксичными для организма теплокровных по сравнению с субстанцией альбендазола. Однако, по действующему веществу токсичность альбендазола в композиции с ПВП и АГ больше, чем у чистой субстанции, что является результатом увеличения биодоступности альбендазола. LD_{50} СМКА с ПВП по действующему веществу составила 1500 мг/кг, с АГ – 1400 мг/кг.

LD_{50} супрамолекулярных комплексов альбендазола установить не удалось из-за низкой токсичности. Максимально переносимая доза составила комплекса с ПВП 12000, комплекса с АГ – 9000 мг/кг. LD_{50} базового препарата – альбендазола составила при введении в желудок белым мышам 5000, белым крысам 3000 мг/кг.

В связи с тем, что комплекс альбендазола с ПВП был менее токсичным нами в дальнейшем проведены исследования с этими образцами в 10% концентрации.

2.2.3.2. Раздражающее действие препарата на кожу и слизистые оболочки

Изучение раздражающего действия супрамолекулярного комплекса альбендазола показало, что однократное нанесение препарата на выстриженные участки кожи крыс в дозах 2500, 5000, 7500, 10000 и 12500 мг/кг массы животного не выявило каких-либо реакций со стороны мягких тканей, подкожной клетчатки и кожи. Покраснения кожи, расчесов, отека, утолщения кожной складки и болезненной реакции при пальпации места нанесения препарата не отмечали.

При нанесении одной капли суспензии супрамолекулярного комплекса альбендазола на конъюнктиву кроликам через 1–1,5 ч отмечали незначительное покраснение слизистой оболочки, которое оценивали в 1 балл и полностью проходило через сутки. Других признаков раздражающего действия препарата не регистрировали. Следовательно, супрамолекулярный комплекс альбендазола практически не оказывает раздражающего действия на неповрежденную кожу и конъюнктиву глаз животных.

2.2.3.3. Кумулятивные свойства препарата

Для токсикологической характеристики любого препарата важным является вопрос выявления его способности к кумуляции в организме животных.

По методу Ю. С. Кагана и В. В. Станкевича [71] при введении препарата в большой дозе, т. е. 1/10 от максимально возможной для внутрижелудочного введения белым крысам, суммарная доза составила 75000 мг/кг. При введении дозы 1/20 от максимально возможной для внутрижелудочного введения крысам, суммарная доза составила 37500 мг/кг. Падеж животных после введения этих доз отсутствовал и признаков интоксикации не наблюдали. В связи с этим определение коэффициента считали нецелесообразным. Таким образом, можно

сделать вывод о том, что супрамолекулярный комплекс альбендазола не обладает кумулятивным свойством.

2.2.3.4. Субхроническая токсичность препарата

При изучении субхронической токсичности отмечено, что при введении белым крысам супрамолекулярного комплекса альбендазола с ПВП в 10% концентрации в течение 7 сут в дозах 150, 75 и 30 мг/кг (1/10, 1/20 и 1/50 от ЛД₅₀), получившим суммарные дозы препарата 1050, 525 и 210 мг/кг, внешних признаков токсикоза не наблюдали.

Динамика прироста массы тела. В таблицах 18 и 19 и на рисунке 1 приведены результаты изучения динамики прироста массы тела и массовых коэффициентов у крыс опытных и контрольной групп.

Как показали результаты исследований, динамика прироста массы к исходной массе тела крыс была достоверно одинаковой против контроля и составила 100,13 % только у особей, которым вводили препарат в дозе 150 мг/кг и получившие суммарную дозу 1050 мг/кг. Дозы 1/20 и 1/50 от ЛД₅₀ также достоверно не изменяли приростов животных в сравнении с контролем.

Значения относительной массы органов крыс, получивших суммарную дозу препарата 210 мг/кг, не подвергались достоверным изменениям. Разница достоверных изменений массовых коэффициентов сердца, легких и селезенки не наблюдалась от суммарной дозы 1050 мг/кг. Введение суммарной дозы 525 мг/кг не обуславливало снижение массовых коэффициентов органов животных по отношению к контролю.

Таблица 18 – Динамика прироста массы тела у крыс при введении супрамолекулярного комплекса альбендазола в трех дозах в течение 7 суток подряд (n = 10)

Сутки	Масса тела крыс (г) при введении препарата в дозах, мг/кг (по препарату)			Контроль
	150	75	30	
0	219,40±3,50	220,20±4,10	222,40±4,25	222,48±4,28
7	219,70±3,35	232,33±3,42	236,24±3,65	238,76±4,42
% к исходной массе тела	100,13	105,50±3,85	106,22±4,00	107,31±3,82

Примечание: P > 0,05.

Таблица 19 – Влияние препарата на массовые коэффициенты органов белых крыс (n = 10)

Орган	Масса органа (г) при введении препарата в дозах, мг/кг (по препарату)			Контроль
	150	75	30	
Сердце	0,92±0,04	0,93±0,04	0,92±0,03	0,94±0,03
Печень	8,02±0,29	7,90±0,28	7,85±0,36	7,92±0,40
Легкие	1,90±0,10	1,93±0,08	1,98±0,07	2,01±0,10
Селезенка	0,90±0,06	0,89±0,08	0,90±0,07	0,96±0,06
Почки	1,68±0,07	1,69±0,06	1,72±0,06	1,76±0,08

Примечание: P > 0,05.

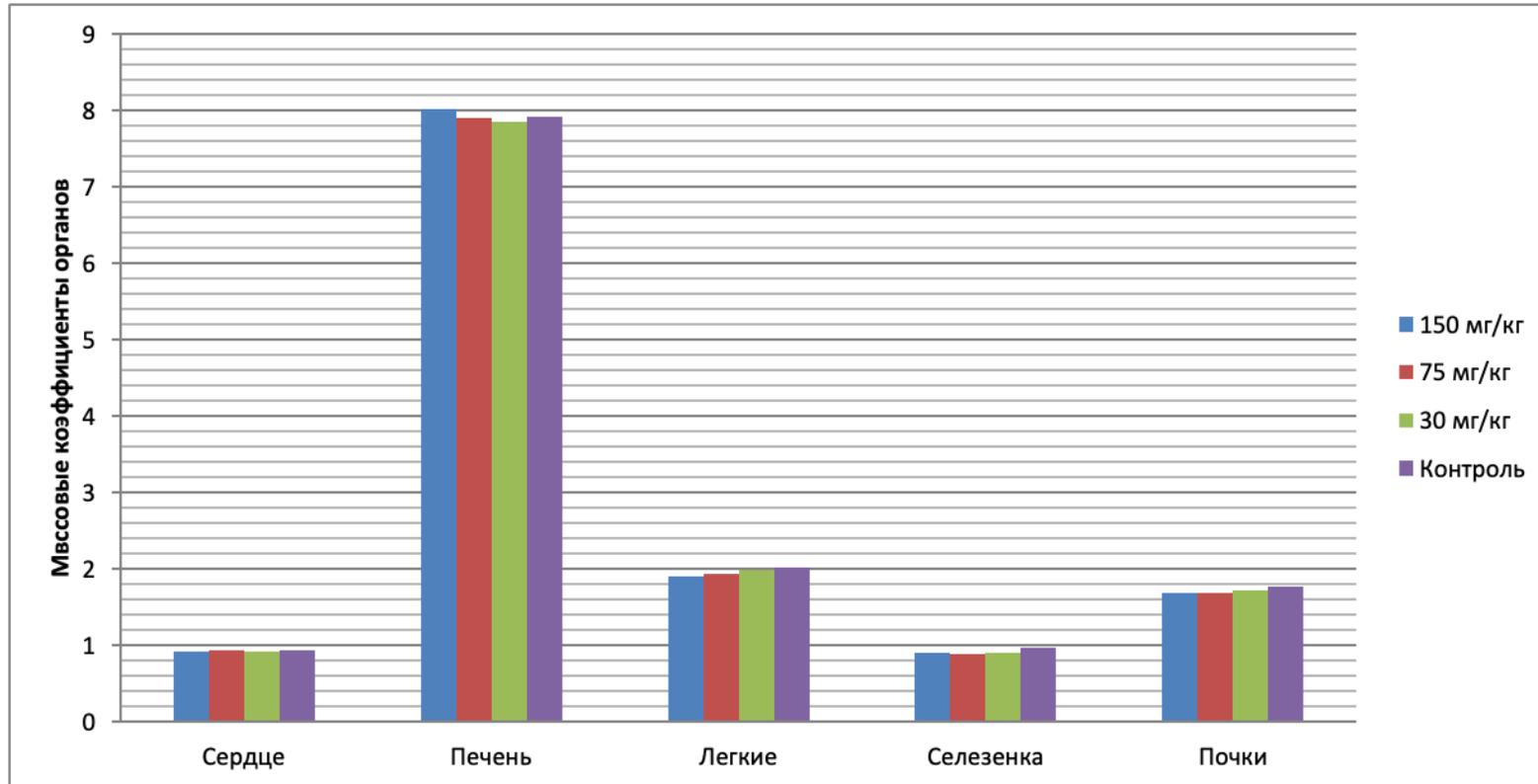


Рисунок 1 – Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола в разных дозах на массовые коэффициенты анализируемых органов

Гематологические показатели. Результаты изучения гематологических показателей белых крыс обобщены в таблице 20 и на рисунках 2–5.

Введение препарата в дозе 150 мг/кг не приводило к уменьшению числа эритроцитов, гематокрита, гемоглобина и лейкоцитов по сравнению с показателями крыс контрольной группы. В лейкограмме также не отмечали изменений числа моноцитов и лимфоцитов и числа сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с показателями контрольных животных.

Дозы препарата 75 и 30 мг/кг также достоверных изменений в крови крыс не вызывали.

Биохимические показатели крови. В таблице 21 приведены результаты определения биохимических показателей сыворотки крови крыс после введения препарата в течение 7 суток.

Однократное введение препарата крысам в дозах 150 и 75 мг/кг в течение 7 суток подряд не приводило к статистически достоверному снижению уровней общего билирубина, прямого билирубина, АЛТ, мочевины, общего белка, щелочной фосфатазы, амилазы, лактатдегидрогеназы и глюкозы по сравнению с показателями контрольной группы животных. Отсутствие изменений в картине крови у крыс свидетельствует о нетоксическом действии препарата в дозах 150 и 75 мг/кг на кроветворную функцию костного мозга.

Таблица 20 – Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на гематологические показатели крыс при введении в желудок препарата в течение 7 суток подряд

Показатель	Значение показателя при введении препарата в дозах, мг/кг (по препарату)			Контроль
	150	75	30	
Эритроциты, $10^{12}/л$	7,76±0,17	7,82±0,34	8,07±0,14	7,86±0,26
Гематокрит, %	42,78±1,60	43,69±0,52	44,01±1,28	43,95±1,24
Гемоглобин, г/л	138,97±2,87	140,80±1,94	143,87±1,92	141,60±3,26
Тромбоциты, $10^9/л$	1118,20±42,32	994,30±40,32	1104,00±25,24	1068,20±38,36
Лейкоциты, $10^9/л$	9,58±0,76	9,74±0,49	9,96±0,35	10,82±0,34
СОЭ, мм/ч	0,40±0,20	0,42±0,14	0,40±0,16	0,36±0,13
	<i>Лейкограмма</i>			
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,83±0,30	0,86±0,33	0,87±0,32	0,90±0,32
Сегментоядерные нейтрофилы, %	28,40±2,96	27,30±2,82	27,20±3,20	29,30±3,70
Эозинофилы, %	0,37±0,12	0,38±0,10	0,37±0,11	0,40±0,12
Моноциты, %	4,50±0,50	4,62±0,46	4,60±0,60	4,70±0,64
Лимфоциты, %	65,90±2,04	66,84±3,54	66,96±3,66	64,70±3,26

Примечание: $P > 0,05$.

Таблица 21 – Биохимические показатели сыворотки крови крыс при применении супрамолекулярного комплекса альбендазола в течение 7 суток подряд

Показатель	Значение показателя при введении препарата в дозах, мг/кг (по препарату)			Контроль
	150	75	30	
Билирубин общий, мкмоль/л	21,32±1,34	21,47±1,30	21,89±1,80	22,53±2,64
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,50±0,36	4,50±0,36	4,50±0,36	4,50±0,36
АСТ, Ед/л	338,46±18,63	337,06±25,47	346,09±10,49	345,80±26,52
АЛТ, Ед/л	76,82±2,36	69,90±2,64	72,60±1,98	77,52±2,96
Мочевина, ммоль/л	6,95±0,76	7,29±0,21	7,43±0,20	7,26±0,16
Креатинин, мкмоль/л	57,80±1,94	58,30±1,82	58,46±2,48	59,82±2,73
Общий белок, г/л	67,66±2,18	68,72±1,65	68,43±1,60	69,80±1,46
Щелочная фосфатаза, Ед/л	229,86±9,84	299,09±13,40	231,56±23,78	235,86±10,58
α-амилаза, Ед/л	925,58±20,88	925,26±37,02	937,62±37,63	950,62±49,85
Глюкоза, ммоль/л	1,72±0,72	1,81±0,18	1,74±0,28	1,82±0,32
ЛДГ, Ед/л	1847,20±36,90	1836,90±17,76	1820,00±22,30	1849,30±34,94

Примечание: P > 0,05.

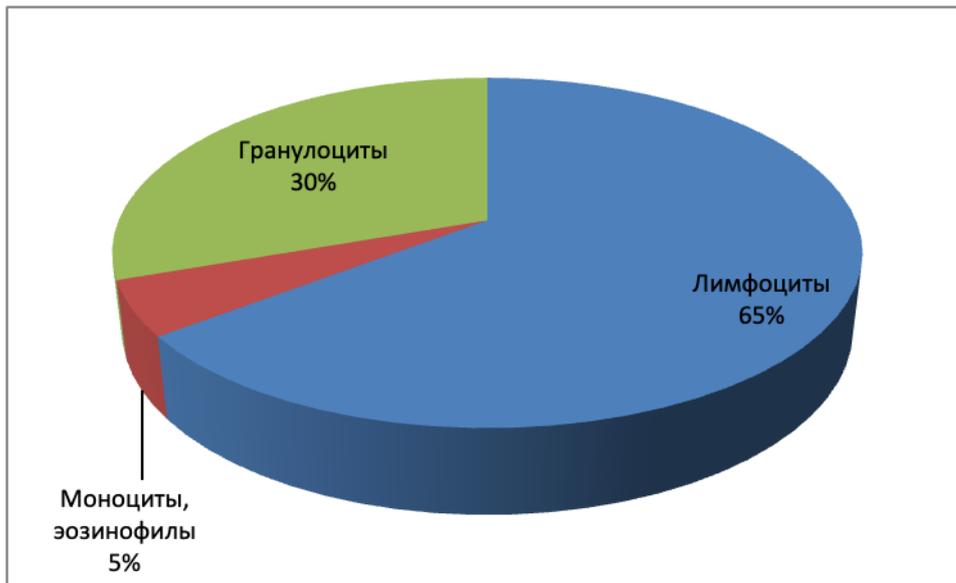


Рисунок 2 – Лейкограмма животных, получивших препарат в дозе 150 мг/кг

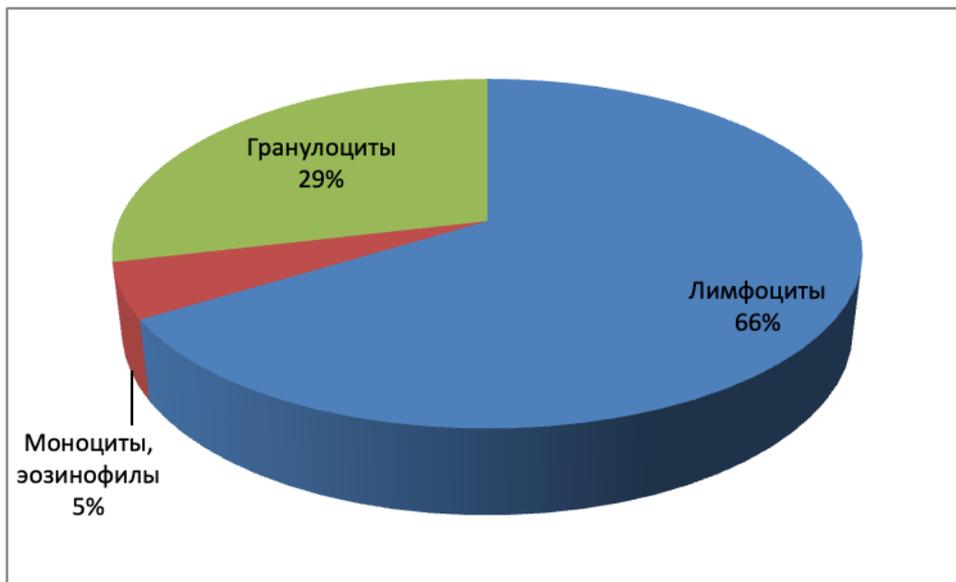


Рисунок 3 – Лейкограмма животных, получивших препарат в дозе 75 мг/кг

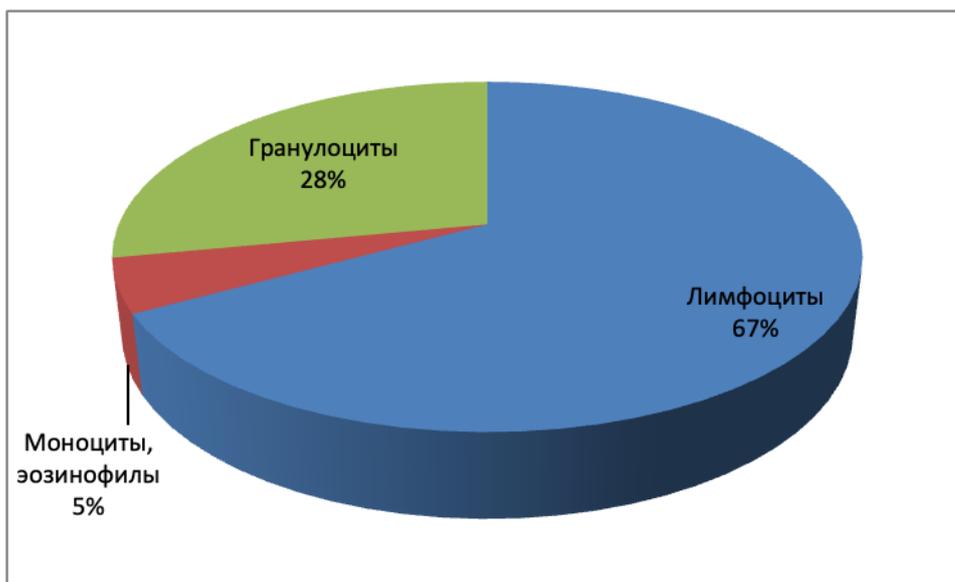


Рисунок 4 – Лейкограмма животных, получивших препарат в дозе 30 мг/кг

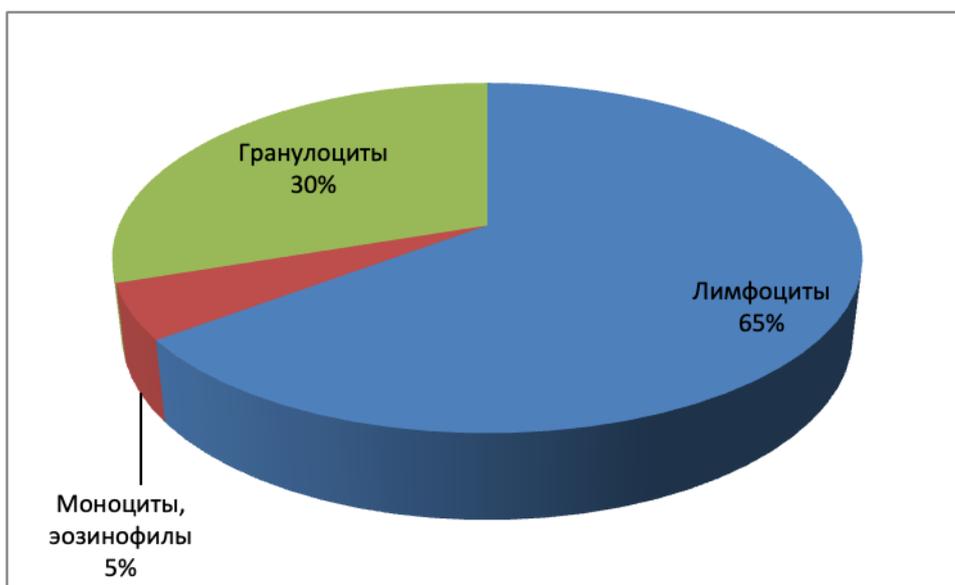


Рисунок 5 – Лейкограмма животных контрольной группы, не получавших препарат

Макроскопическое исследование тканей. При макроскопическом исследовании печени, селезенки, сердца, легких, почек, мышц бедра после введения супрамолекулярного комплекса альбендазола крысам в трех дозах не было замечено каких-либо отклонений во внешнем виде органов.

Печень во всех группах крыс была молочно-шоколадного цвета с выраженным рисунком дольчатого строения; более темные участки ткани соответствовали центральным зонам долек; кровеносные сосуды не были видны.

Легкие по внешнему виду воздушные, покрыты тонкой плеврой, имели вид губчатой структуры бело-розового цвета.

Почки не имели выраженных отличий; они были бобовидной формы; имели характерный темно-красный цвет, плотного на ощупь строения.

Сердце крыс имело темно-красный цвет и форму неправильного конуса. Хорошо были видны протоки артериальных и венозных вен.

Наружная поверхность селезенки была выпуклой, имела блестящую гладкую поверхность темно-красного цвета с сероватым оттенком.

Мышцы бедра при визуальном наблюдении не имели выраженной патологии. Рисунок мышечных волокон, саркоплазма и сарколемма хорошо просматривались.

Результаты изменений массовых коэффициентов, гематологических и биохимических показателей указывают на то, что введение препарата в суммарных дозах 1050 и 525 мг/кг не оказывает воздействие на организм животных.

Таким образом, на основе полученных результатов исследований подострой токсичности можно сделать заключение о том, что суммарная доза 1050, 525 и 210 мг/кг являются недействующими.

2.2.3.5. Оценка препарата на эмбриотоксическое и тератогенное действие

Результаты исследований эмбриотропных свойств супрамолекулярного комплекса альбендазола в 2 раза увеличенной терапевтической дозе (4,0 мг/кг по ДВ) приведены в таблицах 22 и 23, из которых видно, что общая эмбриональная смертность в 1, 2 и 3-й опытных группах самок составила соответственно $13,24 \pm 0,81$; $13,28 \pm 1,0$ и $13,85 \pm 0,95\%$, а в контрольной $12,94 \pm 1,63$; $13,12 \pm 0,78$ и

13,20±1,61%. Предимплантационная гибель зигот у опытных самок была равной соответственно 4,98±0,68; 5,36±0,54 и 5,26±0,42%, в контроле 5,21±0,38; 5,40±0,49 и 4,29±0,50%; постимплантационная гибель эмбрионов – 5,34±0,47; 4,61±0,48 и 5,20±0,59%, в контрольной группе 5,66±0,92; 5,80±0,42 и 4,62±0,68%.

Визуальный осмотр и измерение эмбрионов у самок опытных и контрольной групп по Вильсону, а также при исследовании внутренних органов (головного мозга, печени, почек, легких, сердца, половых органов) не выявил случаев аномалий или нарушений органогенеза во все критические периоды внутриутробного развития. Так, масса эмбрионов у самок крыс в опытных группах была равной соответственно 2,69±0,04; 2,64±0,05 и 2,70±0,03%, в контрольных группах 2,74±0,04; 2,70±0,04 и 2,72±0,04 г; масса плаценты 0,57±0,02; 0,58±0,02 и 0,57±0,02 г, в контрольных группах 0,57±0,02; 0,59±0,02 и 0,58±0,02 г; размер эмбрионов 2,98±0,10; 3,04±0,09 и 2,99±0,06 см, в контрольных группах 3,02±0,09; 2,98±0,10 и 2,99±0,05 мм; число эмбрионов 11,1±0,72; 11,0±0,82; 10,9±0,71 и 11,1±0,70; 10,9±0,62; 10,9±0,60 соответственно.

При измерении центров окостенения скелета по Даусону установлено, что размеры лопаточной, плечевой, локтевой, лучевой, бедренной, большой и малой берцовых костей находились в близких пределах (табл. 23).

Таблица 22 – Показатели эмбрионального развития белых крыс при введении супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 4,0 мг/кг по ДВ в разные периоды беременности

Показатель	Значение показателя для крыс групп					
	опытные			контрольные		
	сутки беременности					
	1–6	7–15	16–19	1–6	7–15	16–19
Число беременных самок	10	10	10	10	10	10
Среднее число плодов на самку	11,1±0,72	11,0±0,82	10,9±0,71	11,1±0,70	10,9±0,62	10,9±0,60
Масса плода, г	2,69±0,04	2,64±0,05	2,70±0,03	2,74±0,04	2,70±0,04	2,72±0,04
Размер плода, см	2,98±0,10	3,04±0,09	2,99±0,06	3,02±0,09	2,98±0,10	2,93±0,05
Масса плаценты, г	0,57±0,02	0,58±0,02	0,58±0,02	0,57±0,02	0,59±0,02	0,58±0,02
Диаметр плаценты, см	1,60±0,06	1,61±0,04	1,62±0,03	1,61±0,06	1,62±0,05	1,61±0,04
Общая эмбриональная смертность, %	13,24±0,81	13,28±1,0	13,85±0,95	12,94±1,63	13,12±0,78	13,20±1,61
Предимплантационная гибель, %	4,98±0,68	5,36±0,54	5,26±0,42	5,21±0,38	5,40±0,49	4,29±0,50
Постимплантационная гибель, %	5,34±0,47	4,61±0,48	5,20±0,59	5,66±0,92	5,80±0,42	4,62±0,60
Число случаев полной внутриутробной гибели	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет

Примечание: P > 0,05.

Таблица 23 – Показатели эмбрионального развития белых крыс при введении супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 4,0 мг/кг по ДВ в разные периоды беременности

Кость		Размеры костей у крыс групп					
		опытные			контрольные		
		сутки беременности					
		1–6	7–15	16–19	1–6	7–15	16–19
Плечевая	правая	2,29±0,04	2,32±0,04	2,32±0,04	2,30±0,04	2,30±0,04	2,34±0,04
	левая	2,29±0,04	2,32±0,04	2,32±0,04	2,30±0,04	2,30±0,04	2,34±0,04
Локтевая	правая	2,57±0,04	2,56±0,04	2,57±0,05	2,53±0,04	2,51±0,04	2,52±0,04
	левая	2,58±0,04	2,56±0,04	2,56±0,04	2,52±0,04	2,50±0,04	2,52±0,04
Лучевая	правая	1,94±0,04	1,93±0,03	1,93±0,04	1,90±0,04	1,93±0,05	1,91±0,04
	левая	1,93±0,04	1,94±0,03	1,93±0,04	1,90±0,04	1,93±0,04	1,91±0,04
Бедренная	правая	1,76±0,04	1,80±0,03	1,75±0,04	1,78±0,04	1,77±0,04	1,74±0,03
	левая	1,76±0,04	1,80±0,03	1,75±0,04	1,78±0,04	1,77±0,03	1,74±0,03
Большая берцовая	правая	1,97±0,04	1,94±0,04	1,92±0,03	1,94±0,05	1,95±0,03	1,97±0,04
	левая	1,96±0,04	1,94±0,04	1,92±0,03	1,94±0,05	1,96±0,03	1,96±0,04
Большая берцовая	правая	1,71±0,04	1,72±0,03	1,72±0,04	1,75±0,03	1,76±0,04	1,72±0,04
	левая	1,71±0,04	1,72±0,03	1,73±0,03	1,75±0,03	1,76±0,04	1,73±0,04

Примечание: P > 0,05.

Математическая обработка полученных данных показателей эмбрионального развития крыс и средних размеров зачатков костей эмбрионов у опытных и контрольных животных в разные периоды беременности показали отсутствие статистически достоверной разницы между ними.

Следовательно, препарат, введенный в терапевтической дозе самкам на 1–6, 7–15 и 16–19 сутки беременности, не проявил эмбриотоксического и тератогенного действия, что связано с тем, что в терапевтической дозе содержалось ДВ в 5 раз меньшем количестве. Альбендазол (субстанция) напротив обладает по данным литературы эмбриотропным действием.

2.2.4. Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец

2.2.4.1. Клинические и гематологические показатели овец после введения увеличенных доз препарата

Результаты исследований клинических и гематологических показателей овец после введения препарата в дозах 2,0; 6,0 и 10,0 мг/кг по ДВ в сравнении с овцами контрольной группы приведены в таблицах 24–27.

Как следует из приведенных данных, клинические и гематологические показатели овец после введения препарата в испытанных дозах находились в границах физиологической нормы в течение всего периода исследований. Лейкоцитарный профиль у опытных и контрольных овец в течение всего эксперимента оставался без изменений ($P > 0,05$).

Таблица 24 – Клинико-гематологические показатели овец контрольной группы (n = 5)

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Hb, г/л	Лейкограмма, %						
								Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M±m	38,8	66,2	15,9	5,2	8,5	7,0	104	0,54	7,6	–	4,4	29,2	56,96	1,3
	± 0,2	± 1,4	± 0,4	± 0,2	± 0,2	± 0,2	± 1,2	± 0,05	± 0,3		± 0,2	± 2,3	± 2,3	± 0,2
1-е сутки M±m	38,9	66,4	15,6	5,1	8,6	7,2	108	0,49	7,9	–	4,6	27,8	58,01	1,2
	± 0,2	± 1,2	± 0,2	± 0,2	± 0,2	± 0,2	± 1,3	± 0,03	± 0,3		± 0,2	± 2,4	± 3,2	± 0,2
3-и сутки M±m	38,8	67,0	15,8	5,0	8,5	7,1	106	0,55	7,8	–	4,5	28,2	57,65	1,3
	± 0,2	± 1,3	± 0,2	± 0,2	± 0,3	± 0,2	± 1,1	± 0,04	± 0,4		± 0,2	± 2,3	± 2,3	± 0,2
5-е сутки M±m	38,9	64,8	15,9	5,1	8,4	7,2	105	0,53	7,8	–	4,6	26,0	59,87	1,2
	± 0,2	± 1,3	± 0,3	± 0,2	± 0,2	± 0,2	± 1,2	± 0,03	± 0,3		± 0,2	± 2,5	± 3,0	± 0,2

Примечание: P > 0,05.

Таблица 25 – Клинико-гематологические показатели овец опытной группы после применения супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Нв, г/л	Лейкограмма, %						
								Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M \pm m	38,4 \pm 0,2	67,2 \pm 1,3	16,1 \pm 0,3	5,2 \pm 0,2	8,2 \pm 0,2	7,2 \pm 0,2	107 \pm 2,2	0,44 \pm 0,04	8,0 \pm 0,3	–	4,3 \pm 0,2	29,0 \pm 1,8	56,96 \pm 2,4	1,3 \pm 0,2
1-е сутки M \pm m	38,6 \pm 0,2	67,0 \pm 1,2	16,2 \pm 0,2	5,2 \pm 0,2	8,3 \pm 0,3	7,1 \pm 0,2	106 \pm 2,1	0,45 \pm 0,06	8,1 \pm 0,2	–	4,4 \pm 0,2	28,9 \pm 2,0	56,95 \pm 2,3	1,2 \pm 0,2
3-и сутки M \pm m	38,7 \pm 0,3	67,3 \pm 1,2	15,9 \pm 0,2	5,2 \pm 0,2	8,1 \pm 0,3	7,1 \pm 0,2	104 \pm 2,8	0,48 \pm 0,05	8,0 \pm 0,2	–	4,2 \pm 0,2	28,5 \pm 2,0	57,62 \pm 2,4	1,2 \pm 0,2
5-е сутки M \pm m	38,5 \pm 0,3	67,4 \pm 1,2	16,2 \pm 0,3	5,0 \pm 0,2	8,2 \pm 0,3	7,2 \pm 0,2	105 \pm 2,0	0,47 \pm 0,06	8,1 \pm 0,3	–	4,3 \pm 0,2	29,3 \pm 1,7	56,63 \pm 2,3	1,2 \pm 0,2

Примечание: P > 0,05.

Таблица 26 – Клинико-гематологические показатели овец опытной группы после применения супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 6,0 мг/кг по ДВ

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Hb, г/л	Лейкограмма, %						
								Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M \pm m	38,6 \pm 0,3	67,4 \pm 1,2	16,2 \pm 0,2	5,4 \pm 0,2	8,1 \pm 0,2	7,2 \pm 0,2	102 \pm 2,3	0,45 \pm 0,07	8,1 \pm 0,2	–	4,3 \pm 0,2	29,4 \pm 1,6	56,35 \pm 2,7	1,4 \pm 0,2
1-е сутки M \pm m	38,8 \pm 0,3	67,6 \pm 1,3	16,1 \pm 0,2	5,3 \pm 0,2	8,2 \pm 0,2	7,3 \pm 0,2	104 \pm 2,0	0,43 \pm 0,06	7,9 \pm 0,3	–	4,3 \pm 0,2	28,8 \pm 1,8	57,27 \pm 2,5	1,3 \pm 0,2
3-и сутки M \pm m	38,9 \pm 0,3	67,3 \pm 1,3	16,2 \pm 0,2	5,3 \pm 0,2	8,0 \pm 0,2	7,1 \pm 0,2	103 \pm 2,0	0,48 \pm 0,07	8,2 \pm 0,2	–	4,0 \pm 0,2	28,6 \pm 1,8	57,52 \pm 2,6	1,2 \pm 0,2
5-е сутки M \pm m	38,7 \pm 0,3	67,0 \pm 1,4	16,3 \pm 0,2	5,2 \pm 0,2	8,1 \pm 0,3	7,2 \pm 0,2	105 \pm 2,2	0,49 \pm 0,06	8,3 \pm 0,3	–	4,2 \pm 0,2	29,7 \pm 1,6	56,11 \pm 2,5	1,2 \pm 0,2

Примечание: P > 0,05.

Таблица 27 – Клинико-гематологические показатели овец опытной группы после применения супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	Hb, г/л	Лейкограмма, %						
								Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M \pm m	38,8 \pm 0,3	67,9 \pm 1,6	16,6 \pm 0,2	5,2 \pm 0,2	8,2 \pm 0,2	7,3 \pm 0,2	103 \pm 2,2	0,47 \pm 0,07	7,8 \pm 0,2	–	4,3 \pm 0,2	28,7 \pm 1,8	57,23 \pm 2,7	1,5 \pm 0,2
1-е сутки M \pm m	39,0 \pm 0,2	72,3 \pm 2,0	16,8 \pm 0,3	5,4 \pm 0,2	8,3 \pm 0,2	7,4 \pm 0,2	105 \pm 2,0	0,46 \pm 0,06	8,1 \pm 0,2	–	4,1 \pm 0,2	27,9 \pm 1,9	58,04 \pm 2,6	1,4 \pm 0,2
3-и сутки M \pm m	38,4 \pm 0,3	70,8 \pm 2,4	16,6 \pm 0,2	5,5 \pm 0,2	8,3 \pm 0,3	7,2 \pm 0,2	105 \pm 2,4	0,43 \pm 0,06	8,0 \pm 0,2	–	4,0 \pm 0,2	28,2 \pm 1,8	58,07 \pm 2,4	1,3 \pm 0,2
5-е сутки M \pm m	38,6 \pm 0,3	68,4 \pm 2,1	15,9 \pm 0,2	5,3 \pm 0,2	8,2 \pm 0,2	7,2 \pm 0,2	104 \pm 2,7	0,48 \pm 0,07	7,9 \pm 0,2	–	4,1 \pm 0,2	27,8 \pm 2,0	58,52 \pm 2,2	1,2 \pm 0,2

Примечание: P > 0,05.

2.2.4.2. Биохимические показатели овец после введения препарата

В таблице 28 приведены результаты биохимических исследований крови овец. При пероральном введении препарата в дозах 2,0 и 5,0 мг/кг по ДВ в биохимических показателях крови овец значительных изменений не отмечали.

Другую картину наблюдали в биохимических показателях овец под влиянием дозы 10,0 мг/кг по ДВ. Данные, полученные в наших исследованиях, свидетельствуют о том, что препарат в этой дозе незначительно изменяет биохимические показатели овец. Более заметно и закономерно препарат в дозе 10,0 мг/кг по ДВ влияет на уровни трансаминаз.

Так, на 1-е сутки исследований уровни АЛТ и АСТ были достоверно выше исходных величин соответственно на 27,8 и 25,5% по отношению к показателям контрольной группы. Содержание креатинина и мочевины было незначительно повышено по сравнению с аналогичными показателями сыворотки крови контрольных овец ($P > 0,05$). В последующие сутки опыта (на 3-и и 5-е сутки) активность трансаминаз понизилась и все исследованные биохимические показатели находились в пределах физиологической нормы.

Таким образом, установлено, что вызванные изменения биохимических показателей в пятикратной дозе носили обратимый характер.

Таблица 28 – Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенной дозах (2,0; 6,0 и 10,0 мг/кг по ДВ) на биохимические показатели крови овец (n = 5)

Показатель	Группа животных и доза (мг/кг)	Значение показателя, сутки исследования			
		0	1	3	5
1	2	3	4	5	6
АЛТ, Ед/л	Контрольная	54,3±2,8	53,8±3,0	53,2±3,4	52,8±2,9
	2,0	53,6±2,4	53,9±2,8	54,3±3,1	51,9±2,3
	6,0	52,3±2,3	56,3±2,3	55,2±3,2	54,2±2,8
	10,0	52,6±3,2	68,8±3,2*	54,8±3,3	52,7±2,2
АСТ, Ед/л	Контрольная	56,8±3,5	56,2±3,4	60,2±2,8	60,4±3,3
	2,0	55,9±3,8	54,6±3,2	61,0±3,3	60,2±3,1
	6,0	54,6±3,6	61,2±3,0	64,2±3,2	60,8±3,4
	10,0	53,3±2,3	70,8±3,4*	66,3±3,6	62,4±3,2
Билирубин общий, мкмоль/л	Контрольная	9,4±0,8	9,2±1,2	10,0±1,3	9,6±1,6
	2,0	9,5±1,0	9,4±1,3	9,3±1,4	10,2±1,5
	6,0	9,4±1,2	9,3±1,4	9,4±1,6	10,0±1,4
	10,0	9,5±1,3	10,8±1,2	10,6±1,2	10,7±1,3
Билирубин прямой, мкмоль/л	Контрольная	3,3±0,3	3,2±0,2	3,1±0,2	3,2±0,2
	2,0	3,2±0,3	3,3±0,2	3,2±0,2	3,2±0,2
	6,0	3,2±0,3	3,2±0,2	3,2±0,2	3,3±0,2
	10,0	3,4±0,3	3,6±0,3	3,3±0,3	3,2±0,2

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6
Креатинин, мкмоль/л	Контрольная	91,8±6,5	90,9±6,3	89,6±6,6	89,4±6,4
	2,0	92,4±6,8	92,6±16,4	90,6±6,4	90,3±6,3
	6,0	91,8±6,7	93,5±6,6	92,2±6,9	92,6±6,8
	10,0	93,7±6,2	103,0±6,2	96,3±6,2	92,4±6,4
Мочевина, ммоль/л	Контрольная	4,6±0,3	4,6±0,3	4,3±0,3	4,3±0,3
	2,0	4,6±0,3	4,5±0,3	4,3±0,3	4,4±0,3
	6,0	4,7±0,3	4,4±0,3	4,4±0,3	4,5±0,3
	10,0	4,5±0,3	4,8±0,3	4,5±0,3	4,6±0,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	Контрольная	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
	2,0	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1
	6,0	0,4±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1
	10,0	0,4±0,1	0,7±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1
Общий белок, г/л	Контрольная	63,3±4,3	62,9±4,4	62,2±4,6	62,3±4,2
	2,0	62,2±4,7	60,3±4,5	61,2±4,2	61,8±4,1
	6,0	63,5±4,4	63,4±4,8	63,0±4,2	62,6±4,6
	10,0	64,0±4,2	60,2±4,0	62,8±4,4	61,4±4,8

Примечание: P > 0,05; * – P < 0,05.

2.2.4.3. Влияние препарата на организм крупного рогатого скота

Результаты изучения влияния супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм животных приведены в таблицах 29–35 и свидетельствуют о незначительных колебаниях показателей клинического состояния опытных животных. Состояние крупного рогатого скота, получавшего препарат в дозах 2,0 и 6,0 мг/кг по ДВ, было в пределах физиологической нормы и существенно не отличалось от состояния до дачи препарата, а также от животных контрольной группы.

Незначительные изменения в клиническом состоянии отмечали на первые сутки у крупного рогатого скота, получавшего препарат в 5 раз увеличенной дозе, т. е. в дозе 10,0 мг/кг по ДВ. Однако, эти изменения были несущественными ($P > 0,05$). Следовательно, индекс безопасности препарата превышает 5.

Колебания в количестве эритроцитов и лейкоцитов в 1 мкл крови, содержании гемоглобина и в лейкограмме крови крупного рогатого скота, получавшего препарат в дозах 2,0; 6,0 и 10,0 мг/кг по ДВ, в течение всего периода исследований были в пределах нормы и существенно не отличались от показателей животных контрольной группы.

Все исследуемые показатели общего состояния и крови у контрольных животных в течение опыта были в пределах физиологической нормы (табл. 32).

Результаты биохимических исследований крови крупного рогатого скота до и на 1, 3 и 5-е сутки после введения препарата приведены в таблице 33. Препарат в терапевтической дозе 2,0 мг/кг по ДВ не оказал существенного отрицательного влияния на биохимические показатели животных.

Таблица 29 – Результаты изучения влияния супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ на организм крупного рогатого скота

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Число в 1 мкл крови		Hb, г/л	Лейкограмма, %						
					эритроцитов, млн.	лейкоцитов, тыс.		Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M±m	38,4 ± 0,2	59,2 ± 2,6	17,6 ± 0,4	4,7 ± 0,2	5,93 ± 0,24	8,84 ± 0,24	10,2 ± 0,2	0,63 ± 0,06	6,48 ± 0,26	–	5,46 ± 0,20	23,20 ± 2,46	60,03 ± 4,46	4,2 ± 0,2
1-е сутки M±m	38,5 ± 0,2	60,3 ± 2,5	17,5 ± 0,3	4,8 ± 0,2	5,80 ± 0,23	8,86 ± 0,24	10,3 ± 0,2	0,66 ± 0,04	6,43 ± 0,25	–	6,08 ± 0,22	22,96 ± 2,20	59,57 ± 4,62	4,3 ± 0,2
3-и сутки M±m	38,3 ± 0,2	59,4 ± 2,6	17,8 ± 0,3	4,7 ± 0,2	5,84 ± 0,20	8,72 ± 0,20	10,2 ± 0,2	0,67 ± 0,06	6,36 ± 0,24	–	6,20 ± 0,20	22,83 ± 2,26	59,64 ± 4,42	4,3 ± 0,2
5-е сутки M±m	38,3 ± 0,2	59,6 ± 2,6	18,0 ± 0,3	4,6 ± 0,2	5,80 ± 0,19	8,66 ± 0,26	10,3 ± 0,2	0,68 ± 0,08	6,50 ± 0,22	–	6,14 ± 0,26	22,22 ± 2,36	60,26 ± 4,82	4,2 ± 0,2

Примечание: P > 0,05.

Таблица 30 – Результаты изучения влияния супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 6,0 мг/кг по ДВ на организм крупного рогатого скота

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Число в 1 мкл крови		Нв, г/л	Лейкограмма, %						
					эритроцитов, млн.	лейкоцитов, тыс.		Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M±m	38,3	59,3	17,5	4,7	5,86	8,44	9,97	0,62	6,52	–	6,28	22,28	60,06	4,24
	± 0,2	± 2,3	± 0,4	± 0,2	± 0,23	± 0,26	± 0,30	± 0,08	± 0,28		± 0,24	± 2,22	± 4,08	± 0,20
1-е сутки M±m	38,2	60,2	17,4	5,0	5,86	8,62	10,1	0,66	6,54	–	6,28	22,48	59,79	4,25
	± 0,2	± 2,4	± 0,3	± 0,3	± 0,24	± 0,32	± 0,42	± 0,06	± 0,22		± 0,28	± 2,20	± 4,26	± 0,18
3-и сутки M±m	38,3	60,4	17,5	5,0	5,83	8,46	9,96	0,70	6,38	–	6,36	21,89	60,41	4,26
	± 0,2	± 2,3	± 0,3	± 0,2	± 0,29	± 0,28	± 0,29	± 0,08	± 0,22		± 0,24	± 2,42	± 4,45	± 0,28
5-е сутки M±m	38,3	60,3	17,8	4,9	5,84	8,54	9,82	0,66	6,48	–	6,34	21,96	59,91	4,65
	± 0,2	± 2,6	± 0,2	± 0,3	± 0,28	± 0,32	± 0,28	± 0,09	± 0,28		± 0,20	± 2,60	± 4,63	± 0,22

Примечание: P > 0,05.

Таблица 31 – Результаты изучения влияния супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ на организм крупного рогатого скота

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Число в 1 мкл крови		Нв, г/л	Лейкограмма, %						
					эритроцитов, млн.	лейкоцитов, тыс.		Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M±m	38,1 ± 0,2	59,5 ± 2,4	17,4 ± 0,3	4,8 ± 0,2	5,76 ± 0,26	8,62 ± 0,27	10,12 ± 0,23	0,69 ± 0,10	6,64 ± 0,06	–	6,22 ± 0,28	22,40 ± 2,26	59,51 ± 4,66	4,54 ± 0,24
1-е сутки M±m	38,2 ± 0,2	60,2 ± 2,3	17,2 ± 0,3	5,2 ± 0,3	6,02 ± 0,22	8,76 ± 0,22	10,22 ± 0,28	0,68 ± 0,08	6,60 ± 0,08	–	6,16 ± 0,19	22,68 ± 2,36	59,26 ± 4,64	4,62 ± 0,20
3-и сутки M±m	38,4 ± 0,2	60,3 ± 2,6	17,3 ± 0,3	4,9 ± 0,3	5,90 ± 0,24	8,70 ± 0,26	10,02 ± 0,29	0,70 ± 0,09	6,70 ± 0,06	–	6,20 ± 0,28	22,42 ± 2,38	59,29 ± 4,40	4,69 ± 0,26
5-е сутки M±m	38,2 ± 0,2	60,2 ± 2,5	17,3 ± 0,3	4,8 ± 0,3	5,86 ± 0,22	8,72 ± 0,28	10,15 ± 0,24	0,72 ± 0,08	6,66 ± 0,08	–	6,20 ± 0,22	22,56 ± 2,34	59,16 ± 4,20	4,70 ± 0,28

Примечание: P > 0,05.

Таблица 32 – Клинико-гематологические показатели крупного рогатого скота контрольной группы

Сроки исследований, сутки	Т	П	Д	Число сокращений рубца за 2 мин.	Число в 1 мкл крови		Hb, г/л	Лейкограмма, %						
					эритроцитов, млн.	лейкоцитов, тыс.		Б	Э	Нейтрофилы			Л	М
										Ю	П	С		
До введения препарата M±m	38,2 ± 0,2	60,2 ± 2,8	17,2 ± 0,2	4,8 ± 0,2	5,79 ± 0,26	8,64 ± 0,32	9,80 ± 0,36	0,70 ± 0,08	6,64 ± 0,26	–	6,38 ± 0,23	21,96 ± 2,28	59,86 ± 3,22	4,46 ± 0,26
1-е сутки M±m	38,2 ± 0,2	60,1 ± 2,6	17,3 ± 0,2	4,9 ± 0,2	5,56 ± 0,22	8,53 ± 0,28	10,03 ± 0,34	0,69 ± 0,07	6,50 ± 0,30	–	6,26 ± 0,30	21,92 ± 2,30	60,26 ± 3,36	4,37 ± 0,25
3-и сутки M±m	38,3 ± 0,2	60,4 ± 2,6	17,4 ± 0,3	4,8 ± 0,2	5,68 ± 0,24	8,64 ± 0,34	9,97 ± 0,26	0,71 ± 0,08	6,68 ± 0,32	–	6,36 ± 0,29	21,89 ± 2,42	59,93 ± 3,23	4,43 ± 0,22
5-е сутки M±m	38,1 ± 0,2	60,3 ± 2,3	17,2 ± 0,3	4,7 ± 0,2	5,82 ± 0,22	8,88 ± 0,36	9,90 ± 0,26	0,70 ± 0,08	6,53 ± 0,26	–	6,32 ± 0,26	21,86 ± 2,48	60,23 ± 3,46	4,36 ± 0,20

Примечание: P > 0,05.

Таблица 33 – Биохимические показатели крови крупного рогатого скота при применении супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (n = 5, терапевтическая доза)

Сутки после введения	Активность амилазы, Ед/л	Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Триглицериды, мг%	Мочевина, мкмоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Тимоловая проба, Ед
0	41,8±3,36	73,6±5,47	12,6±1,18	3,5±0,39	79,6±5,46	116,8±6,36	4,9±0,42	0,5±0,12	1,5±0,14
1	41,2±3,33	74,0±5,30	12,5±1,24	3,6±0,36	80,6±5,26	117,2±4,46	5,0±0,38	0,5±0,14	1,5±0,16
3	42,4±3,23	73,6±5,48	12,8±1,20	3,5±0,35	82,3±4,42	115,4±5,83	5,1±0,30	0,5±0,13	1,6±0,12
5	41,6±3,08	72,2±5,30	12,6±1,35	3,6±0,34	79,8±5,36	116,4±5,13	5,0±0,27	0,6±0,12	1,5±0,14

Примечание: P > 0,05.

Таблица 34 – Биохимические показатели крови крупного рогатого скота при применении супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ (n = 5, пятикратная доза)

Сутки после введения	Активность амилазы, Ед/л	Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Триглицериды, мг%	Мочевина, мкмоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Тимоловая проба, Ед
0	41,5±3,28	73,2±5,46	13,4±1,22	3,5±0,30	75,9±6,36	114,6±7,02	5,0±0,32	0,5±0,08	1,5±0,14
1	42,6±4,34	78,6±6,30	13,2±1,20	3,4±0,29	76,2±5,80	115,5±6,96	5,3±0,30	0,5±0,06	1,5±0,15
3	43,4±3,96	76,3±5,26	13,0±1,23	3,3±0,30	77,0±6,23	114,7±6,40	5,2±0,36	0,6±0,08	1,5±0,15
5	41,2±4,32	74,3±5,48	13,2±1,32	3,4±0,30	76,3±6,14	113,2±6,38	5,2±0,38	0,5±0,07	1,5±0,13

Примечание: P > 0,05.

Таблица 35 – Биохимические показатели крови крупного рогатого скота контрольной группы

Сутки после введения	Активность амилазы, Ед/л	Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Билирубин прямой, мкмоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Триглицериды, мг%	Мочевина, мкмоль/л	Мочевая кислота, мкмоль/л	Тимоловая проба, Ед
0	41,3±3,62	73,4±5,36	12,9±1,16	3,4±0,26	75,6±5,40	116,8±6,42	4,9±0,32	0,5±0,09	1,6±0,15
1	40,9±3,26	72,8±5,80	13,4±1,28	3,4±0,27	76,3±5,53	115,0±5,96	5,0±0,34	0,5±0,09	1,6±0,16
3	41,8±3,69	73,2±5,26	13,0±1,32	3,5±0,29	76,8±5,85	116,2±6,36	4,9±0,36	0,5±0,10	1,6±0,19
5	40,2±3,45	73,8±5,33	13,1±1,33	3,4±0,30	75,4±5,36	116,0±6,22	4,8±0,32	0,6±0,09	1,6±0,20

Примечание: P > 0,05.

Активность щелочной фосфатазы, амилазы и содержание билирубина, креатинина, триглицеридов, мочевины и мочевой кислоты находились в пределах физиологической нормы и не отличались от показателей животных контрольной группы ($P > 0,05$).

Данные биохимических исследований крупного рогатого скота после введения препарата в 5 раз увеличенной дозе приведены в таблице 34 и указывают на отсутствие значительной разницы в показателях животных до и после введения препарата, а также в сравнении с показателями животных контрольной группы ($P > 0,05$, табл. 35).

2.2.5. Комиссионное испытание препарата при смешанной инвазии овец

Результаты комиссионного испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при смешанной инвазии овец, вызванной мониезиями, нематодирусами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят и проведенного в ООО «Альмир» Большечерниговского района Самарской области, приведены в таблице 36 и свидетельствуют о 100%-ной эффективности антигельминтика в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при мониезиозе молодняка овец.

При нематодирозе овец число яиц нематодирусов в фекалиях после дегельминтизации препаратом в дозе 2,0 мг/кг по ДВ снизилось на 98,8%, а 18 из 20 овец полностью освободились от нематодирусов.

Эффективность препарата в терапевтической дозе при других стронгилятозах пищеварительного тракта составила 99,15%. 18 из 20 леченых овец полностью освободились от желудочно-кишечных стронгилят.

Животные контрольной группы были инвазированы в равной степени до и в конце опыта. Препарат хорошо переносился животными и не вызывал побочного действия.

Таблица 36 – Результаты комиссионного испытания эффективности супрамолекулярного комплекса альбендазола при смешанной инвазии овец, вызванной мониезиями и стронгилятами

Группа животных	Доза, мг/кг, по ДВ	Число овец в группе	Освободилось от инвазии после лечения, гол.	Среднее число яиц гельминтов в 1 г фекалий, экз.		Эффективность, %
				до опыта	после лечения	
<i>Мониезиоз</i>						
Опытная	2,0	30	30	224,2±14,6	0	100
Контрольная	–	23	0	231,6±14,2	234,8±14,0	–
<i>Нематодироз</i>						
Опытная	2,0	20	18	108,8±8,6	1,3±0,3	98,80
Контрольная	–	15	0	107,2±7,5	108,2±8,2	–
<i>Другие стронгилятозы пищеварительного тракта</i>						
Опытная	2,0	20	18	137,2±9,2	1,2±0,2	99,15
Контрольная	–	15	0	138,9±9,4	141,2±9,2	–

Таким образом, при комиссионном испытании препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при смешанной инвазии на 123 овцах получена эффективность, равная 100% против мониезий, 98,6% против нематодирусов и 99,15% против других видов желудочно-кишечных стронгилят. Комиссия рекомендует препарат для применения в ветеринарной практике при нематодозах и цестодозах овец.

2.2.6. Производственное испытание препарата при желудочно-кишечных стронгилятозах овец

Результаты производственных испытаний препарата при желудочно-кишечных стронгилятозах молодняка овец, проведенных на Подольской опытно-производственной базе в Московской области на 68 овцах, указывают на высокую эффективность антигельминтика в рекомендованной дозе 2,0 мг/кг по ДВ (табл. 37).

По результатам копроовоскопических исследований животных до опыта экстенсинвазированность составила нематодирусами 64,8% и другими видами желудочно-кишечных стронгилят 78,6%. Через 15 суток после дегельминтизации овец препаратом большинство животных полностью освободилось от гельминтов, о чем свидетельствует отсутствие инвазионных элементов в фекалиях леченых овец. Экстенсинвазированность овец нематодирусами после лечения составила 0,6% и другими видами желудочно-кишечных стронгилят 0,7%. Эффективность препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ оказалась равной при нематодирозе 98,46% и других стронгилятозах пищеварительного тракта 99,11%.

Препарат в испытанной дозе хорошо переносился овцами и не вызывал побочного действия.

Таблица 37 – Результаты производственного испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при стронгилятозах овец («критический тест», n = 68)

Показатель	Возбудитель	
	<i>Nematodirus</i> spp.	другие виды стронгилят
ЭИ, %, до опыта	64,8	78,6
ЭИ, %, после лечения	0,6	0,7
ЭЭ, %	98,46	99,11

3. ОБСУЖДЕНИЕ

Лекарственные средства на основе альбендазола широко применяют для борьбы с гельминтозами животных. Препарат обладает широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и трематод и успешно используется для лечения гельминтозов на разных видах животных. Кроме того, альбендазол применяют в медицине [17].

Альбендазол высокоэффективен против нематод, в том числе и преимагинальных стадий. Эффективность его против нематодирусов, буностом, стронгилоидов и трихоцефал несколько ниже. Альбендазол снижает зараженность животных имагинальными фасциолами, но не активен против молодых трематод [4]. Аналогичная картина отмечена и в отношении мониезий.

В ближайшие годы по прогнозу нанотехнологические системы доставки лекарственных веществ займут 90% рынка инновационных лекарств. Согласно системе биофармацевтической классификации FDA, антигельминтик альбендазол относится ко II классу препаратов с низкой растворимостью. По этой причине препараты альбендазола имеют низкую (до 5%) биодоступность.

В связи с этим представлял интерес повышение эффективности альбендазола и расширения спектра его действия путем использования его модификации по так называемой технологии адресной доставки препарата Drug Delivery Technology, что обеспечивает повышение эффективности и безопасности препарата путем высвобождения действующего вещества и последующей его транспортировки через биологические мембраны в место действия.

Разработанные препараты можно применять в виде различных лекарственных форм [17]. Наиболее перспективно использование методов комплексообразования типа «гость-хозяин», где «гость» – это молекулы альбендазола, а «хозяин» – макромолекула водорастворимого полимера или

наноразмерная неорганическая частица. Это позволяет повысить растворимость, проницаемость, биодоступность альбендазола и тем самым повысить эффективность и расширить спектр его действия. Для получения описанных супрамолекулярных структур нами совместно с Институтом элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова использована твердофазная механохимическая технология с использованием в качестве адресной доставки различных полимеров и компонентов.

Первоначально испытание разработанных супрамолекулярных комплексов альбендазола с различными полимерами проводили на лабораторной модели на белых мышах, экспериментально зараженных *Trichinella spiralis* для выявления нематодоцидной активности. Получена 100%-ная эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола с арабиногалактаном и поливинилпирролидоном в соотношении 1 : 10 в дозе 1,0 мг/кг по ДВ. Комплекс с аэросилом в этой же дозе оказал 97,4%-ный эффект. Базовый препарат – субстанция альбендазола в дозе 10,0 мг/кг проявил 73,1%-ную эффективность, что указывает на значительное повышение активности супрамолекулярного комплекса альбендазола, приготовленного в мельницах-активаторах по механохимической технологии.

Цестодоцидную активность супрамолекулярных комплексов альбендазола изучали на белых мышах, экспериментально зараженных *Hymenolepis nana*. При испытании комплексов в дозе 1,0 мг/кг по ДВ получена 100%-ная активность супрамолекулярного комплекса альбендазола с поливинилпирролидоном, 90,6%-ная – с арабиногалактаном и 23,6%-ная – с аэросилом. Базовый препарат – субстанция альбендазола в дозе 10,0 мг/кг оказался практически неэффективным против *H. nana*.

Учитывая перспективность супрамолекулярного комплекса альбендазола с поливинилпирролидоном на лабораторных моделях, нами в дальнейшем проведено испытание этого комплекса на сельскохозяйственных животных в полевых условиях.

Результаты испытания супрамолекулярных комплексов альбендазола с ПВП и АГ в дозе 1,0 мг/кг по ДВ на овцах показали 95,0 и 87,5%-ную их активность при нематодирозе и 100 и 94,3%-ную эффективность соответственно при других желудочно-кишечных стронгилятозах. Базовый препарат – субстанция альбендазола подобную эффективность показал в дозе 10,0 мг/кг, что свидетельствует о значительном (в 8,5-10 раз) повышении активности альбендазола в форме супрамолекулярных комплексов, приготовленных по механохимической технологии.

При титрации терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола с ПВП установлено, что с увеличением дозы эффективность препарата повышается. Так, препарат в дозе 3,0 мг/кг по ДВ показал 100%-ную эффективность против желудочно-кишечных стронгилят овец. Доза препарата 2,0 мг/кг по ДВ рекомендуется как терапевтическая при стронгилятозах пищеварительного тракта овец.

Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола с ПВП в дозе 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ показало соответственно 90,9; 98,6 и 100%-ную эффективность при мониезиозе овец против 36,5%-ной активности субстанции альбендазола в дозе 2,0 мг/кг. Установлена терапевтическая доза супрамолекулярного комплекса альбендазола при мониезиозе, равная 2,0 мг/кг по ДВ. Эффективность его против мониезий оказалась выше в 2,7 раза по сравнению с базовым препаратом – субстанцией альбендазола.

Супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал 99,7%-ную эффективность при диктиокаулезе молодняка овец.

Трихоцефалы оказались более устойчивыми к действию препарата. Супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозах 2,0; 4,0 и 5,0 мг/кг по ДВ проявил соответственно 79,4; 97,5 и 99,2%-ный эффект против 25,1 и 70,0%-ной эффективности базового препарата – субстанции альбендазола в дозах 2,0 и 5,0 мг/кг. В связи с этим, дозу препарата-комплекса 5,0 мг/кг по ДВ рекомендуем как терапевтическую при трихоцефалезе овец.

Испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола против аноплоцефалид разных видов показали незначительную разницу в эффективности препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ против *Moniezia expansa*, *M. benedeni*, *Avitellina centripunctata* и *Thysaniezia giardi*.

Препарат в дозе 2,0 мг/кг по ДВ оказался высокоэффективным как против половозрелых, так и личинок стронгилят сычуга.

Известно, что альбендазол обладает в повышенной дозе эффективностью против половозрелых фасциол и не эффективен против неполовозрелых трематод. В связи с этим, представлял интерес изучение активности и спектра действия альбендазола в форме супрамолекулярного комплекса.

В опыте на белых крысах, экспериментально инвазированных *Fasciola hepatica*, установлено, что активность супрамолекулярного комплекса альбендазола, полученного по механохимической технологии, повысилась по сравнению с базовым препаратом против половозрелых фасциол на 38,46%. Против неполовозрелых *F. hepatica* альбендазол практически не эффективен (16,42%), а супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ проявил 49,26%-ный эффект.

Отмечено значительное повышение эффективности супрамолекулярного комплекса альбендазола при дикроцелиозе овец. Препарат в дозе 5,0 мг/кг по ДВ проявил 79,5%-ный эффект, т. е. практически одинаковую эффективность с субстанцией альбендазола в дозе 10,0 мг/кг. Комплекс альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ проявил 97,0%-ную эффективность. Отсутствие эффективных препаратов против дикроцелий позволяет рекомендовать применение супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ.

Нами установлено, что на 2-3-и сутки после дегельминтизации овец препаратом 67,3-77,4% яиц мониезий были нежизнеспособными, что указывает на овоцидные свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола, препятствующие рассеиванию яиц гельминтов во внешней среде.

Дальнейшие испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола проводили при гельминтозах молодняка крупного рогатого скота. При титрации терапевтической дозы препарата при стронгилятозах пищеварительного тракта установлена высокая (98,7-99,3%) эффективность препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ, которая рекомендуется как терапевтическая. Следует отметить, что препарат в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал эффект выше, чем субстанция альбендазола в дозе 7,5 мг/кг.

Высокая эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ получена при диктиокаулезе, мониезиозе молодняка крупного рогатого скота, что в 3,5-5 раз меньше дозы субстанции альбендазола.

Важной частью наших исследований было проведение токсикологических исследований на лабораторных животных, которые включали в себя оценку общетоксических свойств и специфических эффектов. В первую очередь, нами изучены показатели острой токсичности супрамолекулярного комплекса альбендазола при введении в желудок белым крысам и белым мышам в сравнении с базовым препаратом – субстанцией альбендазола. Супрамолекулярные комплексы альбендазола с ПВП и АГ оказались менее токсичными, чем базовый альбендазол. Дозы супрамолекулярных комплексов 2500, 5000 и 7500 мг/кг не вызывали гибели белых крыс. От дозы 12500 мг/кг комплекса альбендазола с ПВП пало одно животное. От комплекса альбендазола с АГ пала одна крыса, получившая в желудок 10000 мг/кг и две крысы пали от дозы 12500 мг/кг. ЛД₅₀ базового альбендазола составила при введении в желудок белым крысам 3000 мг/кг.

Результаты исследований на белых мышях показали, что новые препараты в дозе 3000 мг/кг не вызывали гибели животных. Наименее токсичным оказался комплекс с ПВП, который в дозе 15000 мг/кг вызвал гибель одной мыши из 10. Комплекс альбендазола с АГ в этой дозе вызвал падеж двух из 10 мышей.

В связи с этим, ЛД₅₀ супрамолекулярных комплексов альбендазола следует условно считать дозы > 15000 мг/кг. ЛД₅₀ базового альбендазола равна для

мышей 5000 мг/кг. Однако, по действующему веществу токсичность альбендазола в комплексе с ПВП и АГ больше, чем у субстанции, что, по нашему мнению, является результатом увеличения биодоступности альбендазола в комплексе. По расчетам, ЛД₅₀ альбендазола в супрамолекулярном комплексе с ПВП по ДВ составила 1500, а с АГ – 1400 мг/кг.

Дальнейшие исследования проводили с супрамолекулярным комплексом альбендазола с ПВП, как менее токсичным и более эффективным.

Изучение раздражающего действия супрамолекулярного комплекса альбендазола показало, что однократное нанесение препарата на кожу крыс в дозах от 2500 до 12500 мг/кг не выявило изменений. Кроме того, препарат не оказывает раздражающего действия на конъюнктиву глаз животных.

При изучении кумулятивных свойств препарата по методу Ю. С. Кагана, В. В. Станкевича [41] было установлено, что препарат не проявляет кумуляции.

При изучении субхронической токсичности отмечено, что при введении белым крысам супрамолекулярного комплекса альбендазола в течение 7 суток в дозах 150, 75 и 30 мг/кг (1/10, 1/20 и 1/50 от ЛД₅₀), получившим суммарные дозы препарата 1050, 525 и 210 мг/кг, признаков токсикоза не наблюдали. Динамика прироста массы тела у крыс и массовые коэффициенты их органов в период опыта существенно не отличались от контроля. Не установлено изменений в гематологических показателях белых крыс, получавших в течение 7 суток препарат в дозах 1/10, 1/20 и 1/50 от ЛД₅₀. Биохимические показатели крови крыс при применении препарата также не отличались от показателей животных контрольной группы, что указывает на нетоксичность препарата в дозах 150, 75 и 30 мг/кг при назначении в течение 7 суток.

При макроскопическом исследовании внутренних органов после введения крысам супрамолекулярного комплекса в трех дозах не отмечали каких-либо изменений во внешнем виде органов.

Из данных литературы [31, 91, 103, 123, 124, 143, 184] известно, что альбендазол обладает эмбриотропным действием в опытах на крысах в дозе 6,6

мг/кг, 11-15 мг/кг – на овцах. В связи с этим, нами изучены эмбриотропные свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола при внутрижелудочном введении крысам-самкам на 1-6, 7-14 и 15-19-е сутки беременности в двукратной терапевтической дозе (4,0 мг/кг по ДВ). Установлено, что препарат не оказывает отрицательного влияния на развитие эмбрионов и не вызывает тератогенного действия, что обусловлено значительным снижением дозы препарата по ДВ.

Результаты исследований клинико-гематологических показателей овец после введения супрамолекулярного комплекса альбендазола в терапевтической (2,0 мг/кг по ДВ), в 3 и 5 раз увеличенных (6,0 и 10,0 мг/кг по ДВ) дозах показали, что препарат не оказывает влияния на эти показатели. Биохимические показатели овец после введения препарата в терапевтической и в 3 раза увеличенной дозах также не отличались от показателей овец контрольной группы. На первые сутки после применения препарата в дозе 10,0 мг/кг по ДВ отмечали кратковременное повышение активности АЛТ и АСТ. На третьи сутки все биохимические показатели овец были в пределах физиологической нормы.

Данные клинико-гематологических и биохимических исследований крупного рогатого скота после введения супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозах 2,0; 6,0 и 10,0 мг/кг указывают на отсутствие значительной разницы в показателях животных до и после применения препарата, а также в сравнении со значениями животных контрольной группы ($P > 0,05$).

При комиссионном испытании супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при смешанной инвазии на 123 овцах получена эффективность, равная 100% при мониезиозе, 98,8% при нематодирозе и 99,15% при других желудочно-кишечных стронгилятозах.

При проведении производственных испытаний препарата эффективность его в дозе 2,0 мг/кг по ДВ составила при нематодирозе 98,46% и при других желудочно-кишечных стронгилятозах 99,11%.

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно сделать заключение о высокой антигельминтной эффективности супрамолекулярного

комплекса альбендазола при цестодозах и нематодозах овец и крупного рогатого скота, низкой токсичности и хорошей переносимости овцами и молодняком крупного рогатого скота. Использование альбендазола в форме супрамолекулярного комплекса с ПВП, приготовленного по механохимической технологии, позволяет значительно повысить антигельминтную эффективность и снизить терапевтическую дозу препарата.

На супрамолекулярный комплекс альбендазола получен Патент на изобретение № 254.65.35 от 10.04.2015 г. и разработана Методика по применению опытной партии препарата при гельминтозах животных, одобренная Методической комиссией «Инвазионные болезни животных» отделения сельскохозяйственных наук 22 мая 2017 г., протокол № 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные по механохимической технологии супрамолекулярные комплексы альбендазола с арабиногалактаном, а также с поливинилпирролидоном в соотношении 1 : 10 при испытании на лабораторной модели – белых мышах, экспериментально инвазированных *Trichinella spiralis*, показали в дозе 1,0 мг/кг по ДВ 100%-ную эффективность против 73,1%-ной активности базового препарата – субстанции альбендазола в дозе 10,0 мг/кг.

При испытании этих комплексов в дозе по 1,0 мг/кг по ДВ на цестодоцидную активность на белых мышах, экспериментально зараженных *Hymenolepis nana*, получена 100%-ная эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола с ПВП и 90,6%-ная – с арабиногалактаном против 10,1%-ной активности субстанции альбендазола в дозе 10,0 мг/кг.

Испытания супрамолекулярных комплексов альбендазола с ПВП и арабиногалактаном в дозе по 10,0 мг/кг по ДВ на овцах показали 95,0 и 87,5%-ную их активность при нематодирозе и 100 и 94,3%-ную эффективность соответственно при других желудочно-кишечных стронгилятозах в сравнении с подобной активностью базового препарата – субстанции альбендазола в дозе 10,0 мг/кг.

Установлена терапевтическая доза препарата при стронгилятозах пищеварительного тракта овец и молодняка крупного рогатого скота, равная 2,0 мг/кг по ДВ. С повышением дозы препарата эффективность его повышается. Супрамолекулярный комплекс альбендазола с ПВП в дозе 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ показал при мониезиозе овец соответственно 90,9; 98,6 и 100%-ную эффективность по сравнению с 36,5%-ной активностью субстанции альбендазола в дозе 2,0 мг/кг.

Супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ проявил 99,7%-ную эффективность при диктиокаулезе молодняка овец. Препарат в дозе 2,0; 4,0 и 5,0 мг/кг по ДВ показал соответственно 79,4; 97,5 и

99,2%-ный эффект при трихоцефалезе овец против 25,1 и 70,0%-ной эффективности базового препарата – субстанции альбендазола в дозе 2,0 и 5,0 мг/кг.

Не отмечено значительной разницы в эффективности препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ против *Moniezia expansa*, *M. benedeni*, *Avitellina centripunctata* и *Thysaniezia giardi*. Препарат в дозе 2,0 мг/кг по ДВ высокоэффективен как против половозрелых, так и личинок сычуга.

Установлено значительное (на 38,46%) повышение эффективности препарата в дозе 10,0 мг/кг по ДВ против имагинальных, на 32,84% против неполовозрелых фасциол, а также против дикроцелий. Комплекс альбендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ проявил 97,0%-ную эффективность по сравнению с 78,9%-ным эффектом субстанции альбендазола в этой же дозе при дикроцелиозе овец.

Препарат обладает овоцидным действием. Через 2 и 3 суток после дегельминтизации овец супрамолекулярным комплексом альбендазола соответственно 67,3 и 77,4% яиц мониезий в фекалиях овец оказались нежизнеспособными.

Результаты испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при стронгилятозах пищеварительного тракта, диктиокаулезе и мониезиозе молодняка крупного рогатого скота показали высокую (98,7–99,3%) эффективность. Комплекс альбендазола показал в дозе 2,0 мг/кг по ДВ выше эффект, чем субстанция альбендазола в дозе 7,5 мг/кг. Дозу супрамолекулярного комплекса альбендазола при гельминтозах молодняка крупного рогатого скота 2,0 мг/кг по ДВ рекомендуем как терапевтическую.

При изучении токсических свойств супрамолекулярных комплексов альбендазола установлено, что они оказались менее токсичными, чем базовый альбендазол. Дозы комплексов альбендазола 2500, 5000 и 7500 мг/кг не вызывали гибели белых крыс. От дозы комплекса альбендазола с ПВП 12500 мг/кг пало одно животное, а от комплекса с арабиногалактаном – две крысы. ЛД₅₀ базового альбендазола составила 3000 мг/кг. Комплекс альбендазола с ПВП

в дозе 15000 мг/кг вызвал гибель одной мыши из 10, с арабиногалактаном – двух мышей. По действующему веществу токсичность альбендазола в комплексах выше, чем у субстанции и по расчетам ЛД₅₀ альбендазола в супрамолекулярном комплексе с ПВП и арабиногалактаном составила соответственно 1500 и 1400 мг/кг.

Разработанный супрамолекулярный комплекс альбендазола с ПВП не обладает раздражающим и кумулятивным свойствами.

При изучении субхронической токсичности установлено, что супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозах 1/10, 1/20 и 1/50 от ЛД₅₀ при введении ежедневно в течение 7 суток не вызывал признаков токсикоза, не влиял на динамику прироста массы тела крыс и массовые коэффициенты их органов, гематологические и биохимические показатели крыс.

Препарат в двукратной терапевтической дозе (4,0 мг/кг по ДВ) не оказывает отрицательного влияния на развитие эмбрионов и не вызывает тератогенного эффекта.

Супрамолекулярный комплекс альбендазола в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах не оказывает влияния на клинические, гематологические и биохимические показатели овец и крупного рогатого скота, за исключением кратковременного повышения активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы после введения пятикратной дозы.

При комиссионном и производственном испытании супрамолекулярного комплекса альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при смешанной инвазии овец получена 100%-ная эффективность при мониезиозе и 98,4–99,1%-ная активность при желудочно-кишечных стронгилятозах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Для борьбы с гельминтозами овец и крупного рогатого скота рекомендован инновационный препарат – супрамолекулярный комплекс альбендазола с ПВП, обладающий широким спектром антигельминтного действия. Препарат рекомендуется применять в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при нематодозах, цестодозах и трематодозах овец и крупного рогатого скота.

Результаты доклинических и клинических исследований препарата использованы при разработке «Методики по применению супрамолекулярного комплекса альбендазола при гельминтозах животных», одобренной Методической комиссией «Инвазионные болезни животных» ФГБНУ «ВНИИП им. К.И. Скрябина» ФАНО (Протокол № 2 от 18 мая 2017 г.).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные результаты исследований показали перспективность механохимической технологии получения супрамолекулярных комплексов альбендазола с ПВП при испытании на лабораторных и сельскохозяйственных животных показали 2-3-х кратное повышение эффективности при гельминтозах за счет повышения растворимости, уменьшения размеров частиц и увеличения биодоступности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ПВП – поливинилпирролидон

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ДВ – действующее вещество

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЭ – интенсэфективность

ЛД – летальная доза

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ЭИ – экстенсивность инвазии

ЭЭ – экстенсэфективность

СМКА – супрамолекулярный комплекс альбендазола

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулмагомедов, С. Ш. Антгельминтная эффективность альбендазола при эзофагостомозе, нематодирозе и других желудочно-кишечных стронгилятозах овец / С. Ш. Абдулмагомедов, О. А. Магомедов, Р. М. Бакриева, А. С. Максудова, М. В. Шамхалов // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2014. – Вып. 14. – С. 14–15.

2. Абрамов, В. Е. Эффективность альбендазола – пулона при мониезиозе и стронгилятозах овец / В. Е. Абрамов, В. Ш. Полуэктов, В. П. Касперович, Э. Х. Даугалиева, С. Д. Дурдусов, Г. М. Лазарев // Сборник научных трудов «Проблемы производства продуктов питания повышенной пищевой и биологической ценности на основе улучшения качества животноводческого сырья». – Волгоград, 1998. – С. 302–303.

3. Абрамов, В. Е. Терапевтическая эффективность инъекционного раствора Alb-S при мониезиозе овец / В. Е. Абрамов, Н. П. Бирюкова, А. А. Стержеменская // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 11–13.

4. Абрамов, В. Е. Эффективность инъекционного раствора Alb-S при нематодозах ягнят / В. Е. Абрамов, Н. П. Бирюкова, А. А. Стержеменская // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 14–15.

5. Абрамова, Е. В. Эффективность рикобендазола при гельминтозах крупного рогатого скота / Е. В. Абрамова, В. Е. Абрамов, И. А. Архипов, О. С. Драгункина, Н. Н. Жукова // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 68–73.

6. Абрамова, Е. В. Эмбриотропные свойства риказола / Е. В. Абрамова // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2014. – Вып. 15. – С. 16–17.

7. Абрамова, Е. В. Антигельминтная эффективность рикобендазола инъекционного при гельминтозах овец / Е. В. Абрамова, В. Е. Абрамов, И. А. Архипов, О. С. Драгункина, Н. Н. Жукова // Российский паразитологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 77–81.

8. Арсланова, И. З. Ферментативная активность микрофлоры рубца после применения альбендазола / И. З. Арсланова // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2007. – Вып. 8. – С. 18–19.

9. Архипов, И. А. Препараты для терапии смешанных паразитарных заболеваний жвачных животных / И. А. Архипов // Материалы докладов научной конференции «Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии». – 1995. – С. 12–13.

10. Архипов, И. А. Действие вальбазена против основных гельминтозов овец / И. А. Архипов, И. Н. Аксенова, Е. Р. Басанов // Ветеринария. – 1996. – № 4. – С. 31–36.

11. Архипов, И. А. Эффективность болюсов профтрил-каптек против желудочно-кишечных стронгилят, влияние на продуктивность каракульских овец / И. А. Архипов // Бюллетень Всесоюзного института гельминтологии. – 1996. – Вып. 56. – С. 12–15.

12. Архипов, И. А. Эффективность вальбазена при фасциолезе, диктиокаулезе, мониезиозе и стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец / И. А. Архипов // Бюллетень Всесоюзного института гельминтологии. – 1996. – Вып. 56. – С. 8–11.

13. Архипов, И. А. Новые отечественные антигельминтики при гельминтозах животных / И. А. Архипов // Ветеринария. – 1998. – № 11. – С. 29–31.

14. Архипов, И. А. Эффективность противопаразитарных мероприятий / И. А. Архипов // Ветеринария. – 1999. – № 3. – С. 26–27.

15. Архипов, И. А. Эффективность микрокапсулированного альбендазола плюс при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец и фасциолезе коров / И. А. Архипов // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 1999. – С. 18–20.

16. Архипов, И. А. Этапы создания антигельминтиков и перспективы развития экспериментальной терапии гельминтозов животных в России / И. А. Архипов // Российский паразитологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 67–73.

17. Архипов, И. А. Антигельминтики: фармакология и применение / И. А. Архипов. – М.: Изд-во РАСХН, 2009. – 409 с.

18. Архипов, И. А. Исследование эффективности новых антигельминтных препаратов, включающих межмолекулярные комплексы альбендазола и фенбендазола с водорастворимыми полимерами / И. А. Архипов, И. И. Гламаздин, А. И. Варламова, Н. В. Данилевская, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2014. – Вып. 15. – С. 29–35.

19. Архипов, И. А. Производственные испытания рикобендазола при гельминтозах овец / И. А. Архипов, В. Е. Абрамов, Е. В. Абрамова, С. Ю. Пигина // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2014. – Вып. 15. – С. 36–37.

20. Архипов, И. А. Цестодоцидная активность супрамолекулярных комплексов с альбендазолом на овцах / И. А. Архипов, К. М. Садов, В. А.

Долгашев, А. К. Садова, И. И. Гламаздин, А. И. Варламова, С. С. Халиков, А. В. Душкин, Ю. С. Чистяченко // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2015. – Вып. 16. – С. 18–19.

21. Аничкин, В. В. Метод перицистэктомии с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1–2% раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени / В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк // Вестник Витебского государственного медицинского университета «Инфекционные и паразитарные болезни». – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 96–101.

22. Астафьев, Б. А. Экспериментальные модели паразитозов в биологии и медицине / Б. А. Астафьев, Л. С. Яроцкий, М. Н. Лебедева. – М.: Наука, 1989. – 279 с.

23. Атаев, А. М. Производственные испытания альбена и альбена супер при гельминтозах овец / А. М. Атаев, Х. А. Ахмедрабаданов, Т. А. Атаев, С. В. Енгашев, Э. Х. Даугалиева // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2004. – Вып. 5. – С. 48–49.

24. Биттиров, А. М. Эффективность новых лекарственных композиций на основе альбендазола и фенбендазола при кишечных нематодозах овец / А. М. Биттиров, С. Ш. Кабардиев, О. А. Магомедов, З. Г. Мусаев // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2015. – Вып. 16. – С. 57–58.

25. Варламова, А. И. Острая токсичность супрамолекулярных комплексов фенбендазола, полученных по механохимической технологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System / А. И. Варламова, И. А. Архипов, Н. В. Данилевская, В. Н. Скира // Российский паразитологический журнал. – 2015. – № 2. – С. 92–96.

26. Варламова, А. И. Эффективность комплекса фенбендазола, полученного путем механохимической технологии и адресной доставки / А. И. Варламова, Н. В. Данилевская, И. А. Архипов, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2015. – № 7. – С. 13–16.

27. Варламова, А. И. Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в производственных условиях / А. И. Варламова, И. И. Гламаздин, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, С. Д. Дурдусов, И. А. Архипов // Российский паразитологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 71–74.

28. Варламова, А. И. Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах овец / А. И. Варламова, Ю. В. Лимова, К. М. Садов, А. К. Садова, Е. Е. Белова, А. В. Радионов, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, В. Н. Скира, И. А. Архипов // Российский паразитологический журнал. – 2016. – Т. 35, Вып. 1. – С. 76–81.

29. Волков, Ф. А. Изыскание средств и разработка химических методов дезинвазии помещений и почвы при гельминтозах свиней: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 03.00.20 / Волков Феликс Андреевич. – М., 1975. – 23 с.

30. Гадаев, Х. Х. Распространение протостронгилидозов овец и коз в степной зоне Центрального Кавказа / Х. Х. Гадаев // Российский паразитологический журнал. – 2008. – № 3. – С. 50–52.

31. Гаджиев, И. М. Влияние антигельминтиков ивермектина, альбендазола и фенотиазина на эмбриогенез и генетические структуры животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 03.00.19 / Гаджиев Ильтифат Музаффар оглы. – М., 1985. – 22 с.

32. Гламаздин, И. И. Антигельминтная эффективность лекарственных форм альбендазола, полученных по механохимической технологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System на лабораторной

модели / И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, И. М. Одоевская, Н. В. Хилюта, С. С. Халиков // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 3. – С. 92–95.

33. Дыбан, А. П. Методические указания по тестированию тератогенной активности химических веществ / А. П. Дыбан. – М., 1979.

34. Душкин, А. В. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ / А. В. Душкин, Л. П. Сунцов, С. С. Халиков // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1 (часть 2). – С. 448–457.

35. Ефремова, Е. А. Эффективность лечебно-кормовых гранул при гельминтозах овец / Е. А. Ефремова, В. А. Марченко, О. М. Бонина // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2004. – № 3. – С. 109–113.

36. Зайпуллаев, М. А. К профилактике стронгилятозов, аноплоцефалитозов овец в Дагестане / М. А. Зайпуллаев, А. М. Атаев, М. Г. Газимагомедов, Н. Т. Карсаков // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2010. – Вып. 11. – С. 194–196.

37. Зубарев, В. Н. Оценка эффективности препаратов группы альбендазола при основных гельминтозах овец в Саратовской области / В. Н. Зубарев // Материалы докладов международной конференции, посвященной 80-летию Самарской НИВС. – Самара, 2009. – С. 162–166.

38. Иванова, Н. Н. Липосомальные антигельминтики в паразитологии / Н. Н. Иванова, И. Д. Евтушенко, И. И. Мавров // Дерматология та венерология. – 2009. – № 3(45). – С. 18–26.

39. Ивашкин, В. М. Определитель гельминтов мелкого рогатого скота / В. М. Ивашкин, А. О. Орипов, М. Д. Сонин. – М.: Наука, 1989. – 254 с.

40. Исаева, А. Ю. Конструирование наноразмерной структуры на основе коллоидного селена к адресной доставке лекарственных средств / А. Ю. Исаева, С. А. Староверов, А. А. Волков, С. В. Ларионов, С. В. Козлов // Ветеринарная патология. – 2012. – № 3. – С. 114–117.

41. Каган, Ю. С. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю. С. Каган, В. В. Станкевич // Материалы докладов конференции «Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности». – Уфа, 1964. – С. 48–49.

42. Каплун, А. П. Ингибирование комплементзависимого гемолиза липосомами, содержащими церреброзидсульфат / А. П. Каплун, О. О. Бурделев, Н. Н. Иванова, В. И. Швец // Биоорганическая химия. – 2000. – Т. 26, № 1. – С. 68–77.

43. Котельников, Г. А. Методические рекомендации по диагностике наиболее распространенных гельминтозов сельскохозяйственных животных / Г. А. Котельников, В. М. Хренов. – М., 1980. – 34 с.

44. Котельников, Г. А. Гельминтологические исследования животных и окружающей среды / Г. А. Котельников. – М.: Колос, 1984. – 208 с.

45. Кротов, А. И. Основы экспериментальной терапии гельминтозов / А. И. Кротов. – М.: Медицина, 1973. – 272 с.

46. Кудашев, Р. А. Изучение токсикологических параметров новой инъекционной лекарственной формы альбендазола (рикобендазол) / Р. А. Кудашев, М. С. Тагаев, Н. А. Чемоданкина, М. А. Саурина, И. А. Щербанос, В. А. Сидоркин // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 187–189.

47. Лазарев, Г. М. Маршаллагриоз овец в Калмыцкой степи / Г. М. Лазарев, Г. И. Казанский, О. И. Полоусова // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2012. – Вып. 13. – С. 223–225.

48. Мавров, И. И. Экспериментальное обоснование комбинированного применения липосом и антибиотиков для их рационального применения при

хламидиозе / И. И. Мавров, Н. Н. Иванова, В. В. Кутовая, В. В. Гончаренко // Дерматология та венерология. – 2008. – № 1(39). – С. 15–19.

49. Максименко, С. Н. Методические указания по определению остаточных количеств альбендазола и метаболита альбендазола сульфоксида в пробах животного происхождения методом жидкостной хроматографии высокого давления / С. Н. Максименко // Труды Всероссийского института гельминтологии. – 2007. – Т. 45. – С. 311–318.

50. Максименко, С. Н. Изучение подострой токсичности микрокапсулированного альбендазола / С. Н. Максименко // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2007. – Вып. 8. – С. 190–192.

51. Мальцев, К. Л. Оценка эффективности антгельминтиков при протостронгилидозах овец / К. Л. Мальцев, И. А. Архипов // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2004. – Вып. 5. – С. 240–242.

52. Марченко, В. А. Структура гельминтокомплекса овец Горного Алтая и эффективность противопаразитарной суспензии при гельминтозах овец / В. А. Марченко, Ю. А. Василенко // Российский паразитологический журнал. – 2015. – № 1. – С. 8–15.

53. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны. – М., 1980. – 18 с.

54. Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств, одобренные фармакологическим комитетом Минздрава России (протокол № 8 от 3 июля 1997 г.) и утвержденные Минздравом России 18 декабря 1997 г.

55. Методические рекомендации по оценке влияния препаратов на генеративную функцию животных, одобренные Минздравом РФ в 1997 г.

56. Новик, Т. С. Антигельминтное средство / Т. С. Новик, Н. Л. Веретенникова, Ф. К. Скворцова, В. А. Рябова, А. С. Бессонов // Патент RU 2119334 от 27.09.98.

57. Новик, Т. С. Лекарственная форма альбендазола с противотератогенными добавками / Т. С. Новик // Тезисы докладов объединенной сессии Всероссийского общества гельминтологов. – М., 1992. – С. 36–37.

58. Новик, Т. С. Эффективность липосомальной формы альбендазола / Т. С. Новик, Н. Л. Веретенникова, А. С. Бессонов и др. // Материалы Всероссийского симпозиума «Роль российской гельминтологической школы в развитии паразитологии». – М., 1997. – С. 36.

59. Оробец, В. А. Эффективность альвет-суспензии при дикроцелиозе овец / В. А. Оробец, В. А. Сидоркин // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2004. – Вып. 5. – С. 295–297.

60. Оробец, В. А. Титрация терапевтических доз рикобендазола при мониезиозе овец / В. А. Оробец, В. А. Сидоркин, М. А. Саурин, А. Я. Сапунов, А. А. Стержеменская // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 270–271.

61. Плохинский, Н. А. Математические методы в биологии / Н. А. Плохинский. – М.: МГУ, 1987. – 264 с.

62. Полутов, Д. Б. Изучение эффективности препарата альвет-суспензия при мониезиозе овец / Д. Б. Полутов, В. А. Сидоркин, В. А. Оробец // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2007. – Вып. 8. – С. 281–283.

63. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

64. Приказ МЗ РФ № 708н от 23 августа 2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

65. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. член-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

66. Салуцева, М. С. Изучение эффективности новых антигельминтиков при дикроцелиозе овец / М. С. Салуцева, В. И. Колесников // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 82–85.

67. Самигуллин, Р. Н. Профилактика нематодозов овец / Р. Н. Самигуллин // Ветеринария. – 1983. – № 9. – С. 41–43.

68. Самылкина, Л. Н. Влияние новой лекарственной формы альбендазола на организм агельминтных овец / Л. Н. Самылкина, В. А. Сидоркин, Н. А. Чемоданкина // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2006. – Вып. 7. – С. 339–340.

69. Сафиуллин, Р. Т. Распространение и экономический ущерб от основных гельминтозов жвачных животных / Р. Т. Сафиуллин // Ветеринария. – 1997. – № 6. – С. 28–32.

70. Сафиуллин, Р. Т. Оценка эффективности альбендазола при мониезиозе и стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец / Р. Т. Сафиуллин, С. К. Шибитов, А. В. Семенычев // Труды Всероссийского института гельминтологии. – 2007. – Т. 45. – С. 209–220.

71. Сафиуллин, Р. Т. Экономическая эффективность применения альбендазола при мониезиозе овец / Р. Т. Сафиуллин // Материалы докладов

научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2009. – Вып. 10. – С. 348–351.

72. Сидоркин, В. А. Справочник по диагностике и терапии гельминтозов животных и птиц / В. А. Сидоркин. – М.: Аквариум, 2001. – 44 с.

73. Сидоркин, В. А. Определение острой токсичности нового отечественного препарата на основе альбендазола / В. А. Сидоркин, М. А. Фетисов // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2004. – Вып. 5. – С. 369–370.

74. Сидоркин, В. А. Установление терапевтических доз рикобендазола при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота / В. А. Сидоркин, В. А. Оробец, Л. Н. Самылкина, И. А. Щербанос // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 337–338.

75. Сидоркин, В. А. Изыскание эффективности рикобендазола против *Dictyocaulus filaria* / В. А. Сидоркин, Л. Н. Самылкина, В. А. Оробец // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2006. – Вып. 7. – С. 368–370.

76. Скрябин, К. И. Определитель паразитических нематод. Стронгиляты. Т. III / К. И. Скрябин, Н. П. Шихобалова, Р. С. Шульц, Т. И. Попова, С. Н. Боев, С. Л. Делямуре. – М.: Изд-во Академии наук СССР, 1952. – 890 с.

77. Спасов, А. А. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола / А. А. Спасов, В. А. Анисимова и др. // Хим. фарм. журнал. – 1999. – № 5. – С. 6–17.

78. Смирнов, А. Н. Эпизоотологические особенности и лечение овец при нематодирозе / А. Н. Смирнов // Тезисы докладов научно-практической конференции «Внедрение достижений науки и передового опыта в агропромышленном комплексе Ивановской области». – Иваново, 1990. – С. 115.

79. Стариков, Р. А. Новые лекарственные формы альбендазола против желудочно-кишечных стронгилят у овец / Р. А. Стариков, В. И. Колесников // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2007. – Т. 3, № 3. – С. 88–90.

80. Сусаев, А. Н. Смешанные кишечные инвазии овец в равнинной зоне Чеченской Республики / А. Н. Сусаев, Х. Х. Гадаев // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2011. – Вып. 12. – С. 491–493.

81. Трач, В. Н. Паразитические личинки стронгилят жвачных домашних / В. Н. Трач. – Киев: Наукова Думка, 1982. – 128 с.

82. Халиков, С. С. Аспекты механохимической технологии модификации биологически активных веществ / С. С. Халиков // Тезисы докладов УШ Всероссийской конференции «Химия и медицина». – Уфа, 2010. – С. 78.

83. Халиков, С. С. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов / С. С. Халиков, М. С. Халиков, Е. С. Метелева, С. А. Гуськов, В. И. Евсеенко, А. В. Душкин, В. С. Буранбаев, Р. Г. Фазлаев, В. З. Галимова, А. М. Галиуллина Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 699–703.

84. Халиков, С. С. Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе с полисахаридами / С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, Е. С. Метелева, Н. Э. Поляков, И. А. Архипов, А. И. Варламова, И. И. Гламаздин, Н. В. Данилевская // Химия в интересах устойчивого развития. – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 567–577.

85. Халиков, С. С. Механохимическая технология для создания антигельминтных бензимидазольных препаратов / С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, Е. С. Метелева, И. А. Архипов, А. И. Варламова, И. И. Гламаздин, Н. В. Данилевская // Материалы докладов научной конференции

Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2015. – Вып. 16. – С. 456–459.

86. Халиков, С. С. Способы увеличения растворимости лекарственных веществ: принципы, технологии, свойства / С. С. Халиков, И. А. Архипов // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2017. – Вып. 18. – С. 513–516.

87. Хромова, С. Н. Изучение острой токсичности микрокапсулированного альбендазола / С. Н. Хромова // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2006. – Вып. 7. – С. 431–432.

88. Цолоев, А. Х. Особенности краевой эпизоотологии, биологии и экологии возбудителей мониезиозов и тизаниезиоза овец и разработка мер профилактики в условиях Ингушетии: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.19 / Цолоев Абу Хасанович. – Махачкала, 2002. – 21 с.

89. Чемоданкина, Н. А. Влияние препаратов альбендазола на прирост массы тела ягнят при стронгилоидозе / Н. А. Чемоданкина, В. А. Сидоркин // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2006. – Вып. 7. – С. 439–441.

90. Чемоданкина, Н. А. Изучение персистентного действия препаратов альбендазола при стронгилоидозе овец / Н. А. Чемоданкина, В. А. Сидоркин // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2006. – Вып. 7. – С. 441–443.

91. Шайкин, В. И. Влияние нарушения питания на эмбриональную активность альбендазола / В. И. Шайкин // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти проф. Волкова Ф. А.

«Паразитология – приоритеты и перспективы развития». – Новосибирск, 2002. – С. 135–140.

92. Шамхалов, В. м. Распространение и возрастная динамика зараженности овец и коз аноплоцефалытами в предгорной зоне Дагестана / В. М. Шамхалов, О. А. Магомедов, М. В. Шамхалов, А. С. Максудов, Б. М. Махиев, С. Ш. Абдулмагомедов // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2013. – Вып. 14. – С. 420–422.

93. Шеховцов, В. С. Эффективность альбендазола при гельминтозах овец / В. С. Шеховцов, Л. И. Луценко, Т. Я. Мишарева // Ветеринария. – 1990. – № 5. – С. 69–71.

94. Эрендженев, И. Б. Переносимость 2,5%-ной суспензии альбендазола овцами, зараженными стронгилиятами / И. Б. Эрендженев // Материалы докладов научной конференции Всероссийского общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2003. – Вып. 4. – С. 503.

95. Эрендженев, И. Б. Основные гельминтозы овец и меры борьбы с ними в Республике Калмыкия: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 03.00.19 / Эрендженев Иван Бадмаевич. – Элиста, 2003. – 23 с.

96. Adas, G. Use of albendazole sulfoxide, albendazole sulfone and combined solutions as scolicedal agents on hydatid cysts (in vitro study) / G. Adas, S. Arikan, O. Kemik, A. Oner, N. Sahip et al. // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, No 1. – P. 112–116.

97. Ahmadnia, S. In vivo evaluation of the efficacy of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide loaded solid lipid nanoparticles against hydatid cyst / S. Ahmadnia, M. Moazeni, S. Mohammadi–Samani, A. Oryan // Exp. Parasitol. – 2013. – Vol. 135, No 2. – P. 314–319.

98. Alanozi, F. K. Improvement of albendazole dissolution by preparing microparticles using spray-drying technique / F. K. Alanozi, M. E. Badry, M. O. Ahmed // Sci. Pharm. – 2007. – Vol. 75. – P. 63–79.

99. Alarcon, J. Efficacy of albendazole against cysticercosis / J. Alarcon // Archives of Neurology. – 1990. – Vol. 47, No 12. – P. 1278–1279.

100. Anderson, N. Efficacy of albendazole against *Skriabinotrema ovis* / N. Anderson, D. A. Petch, L. X. Tan // Vet. Parasitol. – 1993. – Vol. 51, No 1/2. – P. 61–68.

101. Araujo, J. V. Efficacy of albendazole against *Euretrema pancreaticum* in cattle / J. V. Araujo, P. A. Belem // Arguivo Bras. Med. Vet. Zoot. – 1993. – Vol. 45, No 1. – P. 111–114.

102. Arundel, A. A. Efficacy of albendazole against *Fascioloides magna* / A. A. Arundel, A. N. Harmir // Austr. Vet. J. – 1982. – Vol. 58, No 1. – P. 35.

103. Arundel, J. H. Albendazole in «Veterinary Anthelmintics» / J. H. Arundel // Pub. Univ. Sydney, The post-graduate foundation in veterinary science, Veterinary review. – 1985. – No 26. – P. 45–47.

104. Barger, I. A. Effects of a controlled-release albendazole capsule on parasitism and production from grazing *erino* ewes and lambs / I. A. Barger, J. W. Steel, B. R. Rodden // Austr. Vet. J. – 1993. – Vol. 70, No 2. – P. 41–48.

105. Bauer, C. Efficacy of albendazole against *Moniezia expansa* in sheep / C. Bauer // Vet. Rec. – 1990. – Vol. 127, No 14. – P. 353–354.

106. Bennett, D. Q. Efficacy of albendazole against *Fasciola hepatica* / D. Q. Bennett // Med. Vet. Prakt. – 1979. – Vol. 60, No 1. – S. 86.

107. Benz, G. W. Activity of albendazole against *Dictyocaulus viviparus* in cattle / G. W. Benz, J. V. Ernst // Amer. J. Vet. Res. – 1978. – Vol. 39, No 9. – P. 1107–1108.

108. Bercold, A. M. Albendazole: A triple action anthelmintic / A. M. Bercold, A. Koralkovas // Rev. Brasil. Med. – 1991. – Vol. 48, No 10. – P. 705–712.

109. Bhongade, H. G. Valbazen activity against mixhelminthoses of dairy cows / H. G. Bhongade, D. B. Sarade, A. M. Rode, V. A. Sapre // Ind. J. Vet. Med. – 1993. – Vol.13, No 2. – P. 75–76.

110. Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance, Available at: [//www.fda.gov/About FDA/Center Offices/CDER/ucm128219, htm](http://www.fda.gov/AboutFDA/CenterOffices/CDER/ucm128219.htm) (accessed 25 may 2009).

111. Bodor, N. Designing safer (soft) drugs by avoiding the formation of toxic and oxidative metabolites / N. Bodor, P. Buchwald // *Mol. Biotechnol.* – 2004. – Vol. 26, No 2. – P. 123–132.

112. Bodor, N. Soft drug design: General principles and recent applications / N. Bodor, P. Buchwald // *Med. Res. Rev.* – 2000. – Vol. 20. – P. 58–101.

113. Bradley, R. E. Efficacy of albendazole against *Fasciola hepatica* / R. E. Bradley, W. F. Randell, D. A. Armstrong // *Amer. J. Vet. Res.* – 1981. – Vol. 42, No 8. – P. 1062–1064.

114. Carl, R. Alving Therapy of leishmaniasis: Superior efficacies of liposome encapsulated drugs / R. Carl Alving, E. A. Steck, W. L. Chapman, V. Waits, L. D. Hendricks // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1978. – Vol. 75, No 6. – P. 2959–2963.

115. Chaton–Schaffner, M. Albendazole resultants des essais pratigues en France / M. Chaton–Schaffner, Y. L. Fremont // *Bull. Soc. Vet. de France.* – 1981. – V. 65, No 2. – P.117–124.

116. Ciordia, H. Efficacy of benzimidazole drugs against *Moniezia* spp. and others cestoda / H. Ciordia, H. C. McCampbell, Y. A. Struedemann // *Amer. J. Vet. Res.* – 1978. – Vol. 39, No 5. – P. 517–518.

117. Corba, J. Efficacy benzimidazole antihelminthics in ruminant animals / J. Corba, P. Lietava, D. Duwel, R. Reisenleiter // *Brit. Vet. J.* – 1979. – Vol. 27, No 3. – P. 47–52.

118. Corba, J. Efficacy of luxabendazole (Hoe 216 V) susp. 5 % in sheep naturally infected with the most important helminth / J. Corba // *Helminthologia.* – 1987. – Vol. 27, No 2. – P. 227–235.

119. Corba, J. Effect of a controlled release albendazole capsule on parasitism and productivity of sheep / J. Corba, I. Krupicer, I. Legeni, P. Juris, L. Vesely // *Vet. Parasitol.* – 1991. – Vol. 40, No 3/4. – P. 273–279.

120. Corba, J. Efficacy of the albendazole formulation Aldifal on helminthes in naturally infected ewes / J. Corba, L. Krupicer, M. Varady, B. Petko // *Slovensky Vet. Casopis.* – 1993. – Vol. 18, No 5. – P. 99–102.

121. Das, A. K. Efficacy of albendazole against amphistome infection in cattle – a field trial / A. K. Das, D. D. Chattopadhyay, K. Mitra // *Ind. Vet. J.* – 1990. – Vol. 67, No 9. – P. 862–863.

122. Delatour, P. Towards an alternatine procedure for the toxicologic evaluation of residues. Application to benzimidazole derivative anthelmintics / P. Delatour, B. S. Viviane // *Rec. Med. Vet.* – 1981. – Vol. 157, No 2. – P. 213–218.

123. Delatour, P. Albendazole: a comparison of relay embryotoxicity with embriotoxicity of individual metabolites / P. Delatour, R. Parish, J. Gyurik // *Ann. Rech. Vet.* – 1981. – Vol. 12, No 2. – P. 159–167.

124. Delatour, P. Some aspects of the teratogenicity of veterinary drugs / P. Delatour // *Vet. Res. Commun.* – 1983. – Vol. 7, No 1. – P. 125–131.

125. Delatour, P. A correlation of toxicity of albendazole and oxfendazole with their free metabolites and bound residues / P. Delatour, F. Garnier, E. Benoit, C. A. Lonan // *J. Vet. Pharm. Ther.* – 1984. – Vol. 7, No 1. – P. 139–145.

126. Delatour, P. Drug residues in animals: Benzimidazole anthelmintics and related compounds: Toxicity and evolution of residues / P. Delatour, R. Parish. Edit. by A. G. Rico. Acad. Press Inc. – 1986. – 204 p.

127. De Jong, W. H. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards / W. H. De Jong, P. J. Borm // *Inter. J. Nanomedicine.* – 2008. – Vol. 3, No 2. – P. 133–149.

128. De Vries, M. E. Developments in buccal drug delivery / M. E. De Vries, H. E. Bodde, J. Verhoef, H. E. Junginder // *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* – 1991. – Vol. 8, No 3. – P. 271–303.

129. Dorchies, P. Les anthelminthiques modernes et leur utilisation chez le mouton / P. Dorchies // Bull. des G. T. V. – 1987. – No 4. – P. 55–62.

130. Dzakula, N. Djelovanje albendazole (Monil) i klozantel – hidroksida (Faskoverm) na malog metilja *Dicrocoelium lanceatum* u ovce / N. Dzakula, D. Rapić, M. Zuković // Vet. arh. – 1984. – Vol. 54, No 2. – P. 105–115.

131. Ernst, J. Anthelmintic efficacy of albendazole against adult nematodes in experimental animal / J. Ernst, G. Benz // Amer. J. Vet. Res. – 1978. – Vol. 39, No 7. – P. 1107–1108.

132. Fetterer, R. H. Comparative efficacy of albendazole against *Fasciola hepatica* in calves and sheep / R. H. Fetterer, R. S. Rew, R. A. Knight // Vet. Parasitol. – 1982. – Vol. 11, No 2. – P. 309–316.

133. Fleisher, D. Nutrient effects on intestinal drug absorption / D. Fleisher, C. Lippert, N. Sheth // J. Controlled Release. – 1990. – Vol. 11, No 1–3. – P. 41–49.

134. Fleisher, D. Drug, meal and formulation interactions influencing drug absorption after oral administration / D. Fleisher, C. Li, Y. Zhou // Clinical implications. Clin Pharmacokinet. – 1990. – Vol. 36, No 3. – P. 233–254.

135. Foreyt, W. J. Efficacy and safety of albendazole against experimentally induced *Fasciola hepatica* infections in goats / W. J. Foreyt // Vet. Parasitology. – 1988. – Vol. 26. – P. 261–264.

136. Garcia Perez, A. L. Treatment of dicrocoeliosis of sheep / A. L. Garcia Perez, R. A. Juste, M. N. Kortabarria // Med. Vet. – 1993. – Vol. 10, No 4. – P. 221–228.

137. Ghose, M. Field trial with albendazole in the treatment of sheep and goat infected with gastro-intestinal nematodes / M. Ghose, K. T. Rodhakrishnan // Ind. Vet. J. – 1993. – Vol. 70, No 1. – P. 69–70.

138. Gomez-Barrio, A. Screening preparations against *Trichinella spiralis* / A. Gomez-Barrio, F. Bolos-Fernandez, A. R. Martinez-Fernandez // Wiad. Parazytol. – 1986. – Vol. 32, No 3. – S. 303–311.

139. Gyurosiova, L. Permeability profiles of M-alkoxysubstituted pyrrolidinoethylesters of phenylcarbamic acid across caco-2 monolayers and human skin / L. Gyurosiova, L. Laitinen, J. Raiman // *Pharm. Res.* – 2002. – Vol. 19, No 2. – P. 162–168.

140. Herlich, H. Anthelmintic efficacy of albendazole in comparison of critical and controlled test / H. Herlich // *Amer. J. Vet. Res.* – 1977. – Vol. 38, No 8. – P. 1247–1248.

141. Himonas, C. Efficacy of albendazole against *Dicrocoelium dendriticum* in sheep / C. Himonas, V. Liakas // *Vet. Rec.* – 1980. – Vol. 107, No 12. – P. 288–289.

142. Ivanova, N. N. Hard charged liposomes inhibit complement-induced haemolysis / N. N. Ivanova, A. P. Kaplun, V. I. Shvets, H. M. Shon, K. Kim, J. K. Park // 24th Intern. Symp. on Controlled Release of Bioactive Materials, Proc., Стокгольм, 1997. – P. 757–758.

143. Johns, D. R. Albendazole safety in sheep / D. R. Johns, J. R. Philips // *Abstr. of Ass. Adv. Vet. Parasitol.* – 1977. – P. 109.

144. Kalpana, P. Solid dispersion: approaches, technology involved, unmet need and challenges / P. Kalpana, S. Manigh, S. K. Dinesh, J. K. Surenda // *Drug Invent. Today.* – 2010. – Vol. 2, No 7. – P. 349–357.

145. Khallaajoune, K. Control of gastrointestinal nematodosis and fasciolosis of sheep / K. Khallaajoune, B. E. Stromberg // *Trop. Anim. Health and Prod.* – 1992. – Vol. 24, No 3. – P. 129–134.

146. Knight, R. A. Albendazole as a fasciolicide in experimentally infected sheep / R. A. Knight, M. L. Colglazier // *Amer. J. Vet. Res.* – 1977. – Vol. 38, No 6. – P. 807–808.

147. Kohri, N. Effect of gastric pH on the bioavailability of albendazole in rabbits / N. Kohri, Y. Yamayashi, K. Iseki, N. Sato et al. // *Pharm. Pharmacol. Commun.* – 1998. – Vol. 4. – P. 267–270.

148. Krishnaian, Y. S. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs // Y. S. Krishnaian // *J. Bioequival. Bioavailab.* – 2010. – Vol. 2, No 2. – P. 28–36.

149. Lanusse, C. E. Comparative sulphoxidation of albendazole by sheep and cattle liver microsomes and the inhibitory effect of methimazole / C. E. Lanusse, B. Nare, R. K. Prichard // *Xenobiotica.* – 1993. – Vol. 23, No 3. – P. 285–295.

150. Li, X. Design of controlled release drug delivery systems / X. Li, B. R. Jasti // McGraw Hill Professional, 2005. – 435 p.

151. Li, Y. M. Efficacy of albendazole against helminths / Y. M. Li, K. Y. Zhang, J. Yan et al. // *Chinese J. Vet. Sci. and Tech.* – 1990. – No 10. – P. 12–13.

152. Liu, W. D. Anthelmintic efficacy and toxicity of albendazole and ivermectin in yaks / W. D. Liu, M. Peng, J. Z. Cai, G. Z. Lu, M. Y. Zhao // *Chinese J. of Vet. Sci. and Tech.* – 1991. – Vol. 21, No 1. – P. 44–46.

153. Liu, Y. H. Treatment of echinococcosis with albendazole / Y. H. Liu, X. G. Wong, Y. T. Chen et al. // *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1993. – Vol. 87, No 3. – P. 319–321.

154. Lloyd, S. Spectrum activity of albendazole / S. Lloyd, E. J. Soulsby, V. J. Theodorides // *Experimentia.* – 1978. – Vol. 34, No 5. – P. 723–724.

155. Lopez, W. D. Historic of therapeutic efficacy of albendazole sulphoxide administered in different routes, dosages and treatment schemes, against *Taenia saginata* cysticercus in cattle experimentally infected / W. D. Lopez, B. C. Cruz, V. E. Soarez et al. // *Exp. Parasitol.* – 2014. – Vol. 137, No 1. – P. 14–20.

156. Mage, C. The Paramphistomatidae: test of the activity of some anthelmintics / C. Mage, P. H. Reynal // *Bull. des G. T. V.* – 1990. – No 4. – P. 9–11.

157. Mage, C. Chemoprophylaxis of natural *Fasciola hepatica* infection in Limousis cattle / C. Mage // *Rev. de Med. Vet.* – 1990. – Vol. 141, No 4. – P. 287–289.

158. Mage, C. Control of *Fasciola hepatica* with nitroxynil / C. Mage, P. H. Reynal // *Bull. des G. T. V.* – 1997. – No 3. – P. 47–52.

159. Misra, S. C. Efficacy of valbazen against *Fasciola gigantica* / S. C. Misra, G. Swain, B. Dash, N. B. Mohapatra // *Ind. Vet. J.* – 1989. – Vol. 66, No 9. – P. 858–860.
160. Mijovic, A. Activity of monil against helminthosis of sheep / A. Mijovic // *Zbornik 1. Prvi Slovenski Vet. Kongress Portoz.* – 1993. – P. 231–235.
161. Mohammed, A. R. Liposomal technology of pharmaceutical preparations / A. R. Mohammed, N. Weston, A. G. A. Coombes, M. Fitzgelald, Y. Perrie // *Int. J. Pharm.* – 2004. – Vol. 285, No 1. – P. 23-34.
162. Mohapatra, P. K. Flukicidal activity of thiophanate and albomar against bovine paramphistomes / P. K. Mohapatra, S. C. Misra, M. R. Panda et al. // *Ind. Vet. J.* – 1990. – Vol. 67, No 8. – P. 756-759.
163. Moriwaki, C. Enhancement of solubility of albendazole by complexation with cyclodextrin / C. Moriwaki, G. L. Costa, C. N. Ferracini et al. // *Braz. J. Chem. Engin.* – 2008. – Vol. 25, No 02. – P. 255-267.
164. Muller, R. H. The using of nanolipid particuls for pharmacia / R. H. Muller, K. Mader, S. Gohla // *Europ. J. Pharm. Biopharm.* – 2000. – Vol. 50, No 1. – P. 161-177.
165. Munyna, W. K. The effects of a aontrolled-release albendazole capsule (Proftril-Captec) on parasitism in grazing Corriedale ewes in the Nyandarua district of Kenya / W. K. Munyna, S. M. Githijia, D. M. Mwangi, C. O. Kimoro, J. M. Aynya // *Vet. Res. Commun.* – 1997. – Vol. 21, No 2. – P. 85-99.
166. Mustofovic, A. Problemi dikrocelioze, bibliografski prikaz antiparazitica i njchovog ucinka protiv *Dicrocoelium dendriticum* / A. Mustofovic // *Vet. Glasn.* – 1983. – Vol. 37, No 12. – P. 955-964.
167. Nan, X. K. Treatment of echinococcosis of sheep by albendazole / X. K. Nan, J. X. Nian, D. Cai // *Chinese J. Vet. Med.* – 1991. – Vol. 17, No 10. – P. 27-28.
168. Pall, B. Comparative efficacy of piperazine, ivermectin and albendazole against experimentally induced *Toxocara canis* infection in pups / B. Pall, S. K. Mitra, D. Biswas // *Ind. Vet. J.* – 1995. – Vol. 72, No 1. – P. 52-55.

169. Pensel, P. E. Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy of albendazole formulated as solid dispersions in experimental cystic echinococcosis / P. E. Pensel // *Vet. Parasitol.* – 2014. – Vol. 203, No 1–2. – P. 80-86.

170. Pinheiro, A. C. Effectiveness of valbazene against gastrointestinal nematodes in cattle / A. C. Pinheiro, F. A. Echevaria // *Pesquisa Vet. Brasileira.* – 1990. – Vol. 10, No 1-2. – P. 1447-1449.

171. Prichard, R. K. The fumarate reductase reaction of *Haemonchus contortus* and the mode of action of some anthelmintics // *Int. J. Parasitol.* – 1973. – Vol. 3, No 4. – P. 409-417.

172. Quiros Romero, H. Efficacy albendazole against *Dicrocoelium dendriticum* / H. Quiros Romero, R. Vega, R. Campo // *Abst. VII Europ. Multicoll. of Parasitol.* – 1996. – P. 107-108.

173. Raikovic-Janje, R. The efficacy of oxfendazole against gastrointestinal nematodes in sheep / R. Raikovic-Janje, S. Bosnic, I. Udovicic, S. Terzic, V. Auslender, A. Pleli, D. Sabo // *Vet. Stanica.* – 1997. – Vol. 28, No 6. – P. 323-328.

174. Rew, R. S. Mechanism of anthelmintic action of benzimidazole / R. S. Rew // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 1978. – Vol. 1, No 1. – P. 183-198.

175. Rew, R. S. Profilaxis of fasciolosis of cattle using albendazole / R. S. Rew, R. A. Knight // *J. Amer. Vet. Med. Ass.* – 1980. – Vol. 176, No 7. – P. 1353-1354.

176. Ronald, N. C. Efficacy of albendazole against *Fascioloides magna* / N. C. Ronald, T. M. Craig, R. R. Bell // *Amer. J. Vet. Res.* – 1979. – Vol. 40, No 11. – P. 1259-1300.

177. Rossignol, J. F. Benzimidazoles in the treatment of trichuriasis: a review / J. F. Rossignol, H. Maisonneuve // *Ann. Trop. R. Soc. Med. Parasitol.* – 1984. – Vol. 78, No 1. – P. 135-144.

178. Sand, R. S. Effect anthelmintic treatment for *Fasciola hepatica* infection of beef cattle production / R. S. Sand, R. E. Bradley, J. Stitt // *J. Amer. Soc. Anim. Sci.* – 1981. – Vol. 12. – P. 32.

179. Schneider, T. Anthelmintish wirkung albendazole bolus proftril-kaptec als profilactic agent / T. Schneider, R. Lotze, M. Stoye // *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1991. – Vol. 98, No 3. – P. 107-109.

180. Shojaei, A. Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review / A. Shojaei // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* – 1998. – Vol. 1. – P. 15-30.

181. Squier, C. A. The permeability of oral mucosa / C. A. Squier // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* – 1991. – Vol. 2, No 1. – P. 13-32.

182. Surov, A. O. Socristallik technik for increasing solubility of drugs / A. O. Surov, A. N. Manin, A. P. Voronin, K. V. Drozd, A. A. Simagina, A.V. Churakov, G. L. Perlovich // *J. Pharm. Sci.* – 2015. – Vol. 77. – P. 112-121.

183. Taylor, M. Improved passive oral drug delivery via prodrugs / M. Taylor // *Adv. Drug Deliv. rev.* – 1996. – Vol. 19. – P. 131-148.

184. Tesh, J. M. Teratological studies of albendazole in sheep / J. M. Tesh, G. A. Virgo // *Acta Morphologica Acad. Sci. Hung.* – 1980. – P. 28.

185. Testa, B. Principles of drug metabolism. In D. J. Abraham (ed.) / B. Testa, W. Soine // *Burgers Med. Chem. and Drug Discovery*, Vol. 2, 6th ed. New York. – 2003. – P. 431-498.

186. Thanou, M. Oral drug absorption enhancement by chitosan and its derivatives / M. Thanou, J. C. Verhoef, H. E. Junginger // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 52, No 2. – P. 117-126.

187. Tharaldsen, J. Afield trial with albendazole against *Dicrocoelium lanceatum* in sheep / J. Tharaldsen, J. Wethe // *Nord. Vet. Med.* – 1980. – Vol. 32, No 7/8. – P. 308-312.

188. Theodorides, V. J. Efficacy of albendazole against *Haemonchus*, *Nematodirus*, *Dictyocaulus* and *Moniezia* of sheep / V. J. Theodorides, T. Nawalinski, J. Chang // *Amer. J. Vet. Res.* – 1976. – Vol. 37, No 12. – P. 1515-1516.

189. Theodorides, V. J. Anthelmintic activity of albendazole against liver flukes, tapeworms, lung and gastrointestinal roundworms / V. J. Theodorides, R. J. Gyurik, W. D. Kingsbury, R. C. Parish // *Experientia.* – 1976. – Vol. 32, No 6. – P. 702-703.

190. Theodorides, V. J. Spectrum activity of albendazole / V. J. Theodorides, R. R. Bell, J. M. Chemey, H. Ciordia // Proc. 8th Int. Conf. WAAVP, Sydney, Australia. – 1977. – Vol. 3. – P. 935.

191. Theodorides, V. J. Efficacy of albendazole against *Fasciola hepatica* in cattle / V. J. Theodorides, J. F. Freeman // Vet. Rec. –1980. – Vol. 23, No 1. – P. 97.

192. Theodorides, V. J. Anthelmintic activity of albendazole against *Dicrocoelium dendriticum* in sheep / V. J. Theodorides, J. F. Freeman, J. K. Georgi // Vet. Med. Small Anim. Clin. –1982. – Vol. 77, No 4. – P. 569-570.

193. Theodorides, V. J. Efficacy of albendazole against helminth parasites of swine / V. J. Theodorides, R. Rew // Int. Pig. Vet. Soc. –1988. – Vol. 23, No 1. – P. 97.

194. Traldi, G. Control helminthosis of sheep by different doses of albendazole / G. Traldi, F.S. Basano, G. Borelli, C. Genchi // Obiettivi e Documenti Vet. – 1994. – Vol. 15, No 1. – P. 49-53.

195. Upatoom, N. Epidemiology and control of *Schistosoma spindale* in cattle and buffaloes in north-eastern Thailand / N. Upatoom // Jnoug. Dis. Freie Univ. Berlin, Germany. – 1989. – 92 p.

196. Vasilev, G. D. Schema of using of valbazene against helminthosis of a cattle / G. D. Vasilev // Zimbabwe Vet. J. – 1993. – Vol. 24, No 4. – P. 121-148.

197. Velebny, S. *Toxocara canis* in mice: effect of stabilized liposomes on the larvicidal efficacy of fenbendazole and albendazole / S. Velebny, G. Hrekova, O. Tomasovicova // Helminthologia. – 2000. – Vol. 37. – P. 195-198.

198. Wetzel, H. Application von Albendazole an trachtige kuhe // Zentralbl. Vet. Med. Reihe B. – 1985. – Vol. 32, No 5. – P. 375-394.

199. Williams, G. M. Efficacy of albendazole against helminths / G. M. Williams, I. W. Knox, B. A. Baumann, T. G. Anider // Amer. J. Vet. Res. – 1981. – Vol. 42, No 2. – P. 318-321.

200. Williams, J. Effect of albendazole on gastrointestinal parasites of cattle / J. Williams, D. Sheehan, R. H. Fuselier // Amer. J. Vet. Res. – 1984. – Vol. 38, No 12. – P. 2037-2038.

201. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W. A. A. V. P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine) // J. Vet. Parasitol. – 1995. – Vol. 58. – P. 181-213.

202. Yadav, C. L. Trial of albendazole against natural gastro-intestinal nematodes of camels / C. L. Yadav, S. Kumar // Ind. Vet. J. – 1990. – Vol. 67, No 9. – P. 864-866.

ПРИЛОЖЕНИЯ

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2546535

**ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ
АЛЬБЕНДАЗОЛА И СПОСОБ ЕГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ**

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химии твердого тела и
механохимии Сибирского отделения Российской академии
наук (ИХТТМ СО РАН) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014114090

Приоритет изобретения 09 апреля 2014 г.

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Российской Федерации 03 марта 2015 г.

Срок действия патента истекает 09 апреля 2034 г.

*Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Кирий



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) **RU** (11) **2 546 535** (13) **C1**(51) МПК
A61K 31/00 (2006.01)ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014114090/15, 09.04.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
09.04.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 09.04.2014

(45) Опубликовано: 10.04.2015 Бюл. № 10

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: ХАЛИКОВ С.С. и др.
Механохимическая модификация
антигельминтных препаратов. Химия в
интересах устойчивого развития., 2011, Т. 19,
№6, С. 699-703. АРХИПОВ И.А.
Антигельминтики: фармакология и
применение., М., 2009, с. 148-158.
RU2009142806А, 27.05.2011. ВУ14689С1,
30.08.2011

Адрес для переписки:

630128, г.Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18,
ИХТТМ СО РАН

(72) Автор(ы):

Халиков Салават Самадович (RU),
Душкин Александр Валерьевич (RU),
Чистяченко Юлия Сергеевна (RU),
Халиков Марат Салаватович (RU),
Архипов Иван Алексеевич (RU),
Гламаздин Игорь Игоревич (RU),
Одоевская Ирина Михайловна (RU),
Ляхов Николай Захарович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт химии твердого
тела и механохимии Сибирского отделения
Российской академии наук (ИХТТМ СО
РАН) (RU)(54) ПРОТИВОПАРАЗИТАРНОЕ СРЕДСТВО НА ОСНОВЕ АЛЬБЕНДАЗОЛА И СПОСОБ ЕГО
ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЕЛЬМИНТОЗОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области ветеринарии и медицины, в частности к лечению кишечных гельминтозов млекопитающих. Противопаразитарное средство, включающее межмолекулярные комплексы альбендазола с водорастворимыми физиологически приемлемыми полимерами, причем массовые соотношения альбендазола к водорастворимым полимерам составляет 1:5-20, соответственно. Способ лечения кишечных гельминтозов млекопитающих включает пероральное введение

противопаразитарного средства по п. 1, которое и вводят его в дозе не более 1 мг/кг живого веса. Группа изобретений направлена на повышение антигельминтной активности лекарственного вещества альбендазола и снижения токсичности путем использования его в виде водорастворимых межмолекулярных комплексов с водорастворимыми полимерами, что позволяет достичь снижения дозировки действующего вещества - альбендазола - не менее чем в 10 раз. 2 н.п. ф-лы, 8 табл., 6 пр.

RU 2 546 535 C 1

RU 2 546 535 C 1

ФАНО России
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Всероссийский научно-исследовательский институт
фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений
имени К.И. Скрябина»
(ФГБНУ «ВНИИП им. К.И. Скрябина»)
Большая Черёмушкинская ул., д. 28, Москва, 117218
Тел./факс (499) 124-56-55, (499) 129-28-88. E-mail: secretar@vniigis.ru
ОКПО 00496225, ОГРН 1027700362645
ИНН/КПП 7727093201/772701001

23.05.2017 № 01-746
 На № _____ от _____

ВЫПИСКА

из протокола № 1 от 18 мая 2017 г. заседания методической комиссии
 «Инвазионные болезни животных» секции «Зоотехнии и ветеринарии»
 Отделения сельскохозяйственных наук РАН

СЛУШАЛИ: Методика применения супрамолекулярного комплекса альбендазола. Разработчики: Архипов И.А., Гламаздин И.И. (ФГБНУ «ВНИИП им. К.И. Скрябина»).

ПОСТАНОВИЛИ: Методику одобрить и опубликовать.

Председатель
 методической комиссии
 «Инвазионные болезни животных»
 член-корреспондент РАН



Успенский А.В.

Ученый секретарь,
 кандидат биологических наук

Написанова Л.А.

Утверждаю
Директор ВНИИП им. К.И. Скрябина
член-корр. РАН
А.В. Успенский

« 18 » мая 2017г.

Методика

Применения супрамолекулярного комплекса альбендазола.
(организация – разработчик ФГБНУ ВНИИП им. К.И. Скрябина, Москва)

1. Общие сведения

1. Торговое наименование лекарственного препарата: альбендазол супрамолекулярный (albendazol supramolecular)

Международное непатентованное наименование: альбендазол.

2. Лекарственная форма: порошок. В 1 г. альбендазола супрамолекулярного содержится 100 мг. альбендазола и в качестве вспомогательного вещества 900 мг. поливинилпирролидона.

По внешнему виду препарат представляет собой порошок белого цвета.

2. Препарат выпускают расфасованным по 1, 3 и 5 кг. полиэтиленовые мешки, которые помещают в пластмассовые емкости аналогичного объема.

Каждую единицу фасовки снабжают инструкцией по применению.

4. Препарат хранят в закрытой упаковке производителя, в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте, отдельно от продуктов питания и кормов, при температуре от минус 20 °С до плюс 30 °С.

Срок годности препарата при соблюдении условий хранения - 2 года со дня производства.

Запрещается применение препарата по истечении срока годности.

5. Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей.

6. Неиспользованный лекарственный препарат утилизируют в соответствии с требованиями действующего законодательства.

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель структурного подразделения –
Большечерниговской СББЖ

А.В. Игуменов

« 18 сентября 2017 г.



АКТ

о проведении комиссионного испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при смешанной инвазии овец

Комиссия в составе доктора ветеринарных наук, профессора ВНИИП И.А. Архипова, д.в.н., с.н.с. К.М. Садова К.М. Садова, к.в.н., с.н.с. А.И. Варламовой, аспиранта ВНИИП И.И. Гламаздина и ветеринарного структурного подразделения ГУ СО «Самарское ветеринарное объединение» Большечерниговская СББЖ М.Е. Скобал, обслуживающего на основе договора ООО «Эльмир», провела комиссионные испытания супрамолекулярного комплекса альбендазола при гельминтозах овец. Испытания 10%-ного супрамолекулярного комплекса альбендазола с ПВП в дозе 2,0 мг/кг по ДВ проводили на 123 овцах в возрасте 6–8 месяцев, спонтанно инвазированных стронгилятами пищеварительного тракта и мониезиями в ООО «Эльмир».

Контролем служили 53 овцы, не получавшие препарат.

Эффективность препаратов учитывали по результатам копроовоскопических исследований до и через 15 суток после дегельминтизации. Расчет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест».

Супрамолекулярный комплекс альбендазола в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал 98,8%-ную эффективность при нематодирозе, 99,1% при других желудочно-кишечных стронгилятозах и 100% при мониезиозе овец.

Препарат хорошо переносился животными и не вызывал побочного действия. Препарат можно рекомендовать для применения в ветеринарной практике при гельминтозах овец.

Заведующий лабораторией ВНИИП,
д.в.н., проф.

с.н.с., д.в.н.

с.н.с., к.в.н.

аспирант

Ветеринарный врач структурного подразделения
ГУ СО «Самарское ветеринарное объединение»
Большечерниговская СББЖ

И.А. Архипов

К.М. Садов

А.И. Варламова

И.И. Гламаздин

М.Е. Скобал