

На правах рукописи

Гламаздин Игорь Игоревич

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

1.5.17. Паразитология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской Академии Наук» (ФГНБУ ФНЦ ВИЭВ РАН)

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук, профессор

Архипов Иван Алексеевич

Официальные оппоненты:

Колесников Владимир Иванович – доктор ветеринарных наук, профессор, Всероссийский научно-исследовательский институт овцеводства и козоводства – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Северо-Кавказский федеральный научный аграрный центр», главный научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины;

Лутфуллин Минсагит Хайруллович – доктор ветеринарных наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н. Э. Баумана», профессор кафедры эпизоотологии и паразитологии.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К. И. Скрябина»

Защита состоится «16» апреля 2025 г. в 11.00 ч. на заседании диссертационного совета 24.1.249.04, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской Академии Наук» (Москва ЦФО)

Адрес: 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН и на сайте <http://viev.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук, профессор

Новик Тамара Самуиловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Кудашев Р. А и др., 2005; Мальцев К. Л., Архипов И.А., 2004). 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 (Р. Т. Сафиуллин, 1997). Часто гельминтозы протекают в смешанной форме и при этом ущерб значительно повышается (И. А. Архипов, 2009).

Степень разработанности темы. Для лечения животных при гельминтозах наиболее часто применяют альбендазол и его лекарственные формы (Архипов И. А., 2007). Препарат, обладая широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и трематод, успешно используют в медицине, а также ветеринарии на разных видах животных (Y. M. Li et al., 1990).

Альбендазол высоко эффективен против нематод, в том числе и на преимагинальной стадии. Эффективность его против стронгилоидов, трихоцефал несколько ниже. Препарат снижает зараженность животных имагинальными фасциолами, но не активен против молодых *Fasciola hepatica* (Архипов И. А., 1996). Альбендазол в дозе 400 мг трое суток подряд показал 81–100%-ную эффективность против нематод у человека при испытании на 870 пациентах (J. F. Rossignol et al., 1984). Кроме того, препарат успешно испытан для лечения цистицеркоза, эхинококкоза и других гельминтозов человека (F. K. Alanozi et al., 2007, Liu et al., 1993).

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 (Rossignol J. F. et al., 1984). Недостатком препарата является наличие эмбриотропного действия, что не позволяет применять его в период беременности.

Согласно системы биофармацевтической классификации FDA 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 мышах, 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;
- патогатоанатомические – 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.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Представлен анализ отечественной и иностранной литературы по эффективности альбендазола и его лекарственных форм при гельминтозах животных, токсическим свойствам альбендазола, а также средствам адресной доставки и способам повышения растворимости и эффективности.

2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы

Исследования проводили на базе лаборатории экспериментальной терапии, в виварии ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук» на лабораторных животных и на Подольской опытно-производственной базе института на овцах разного возраста, а также в хозяйствах Самарской и Московской областей в 2013–2018 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 и 138 голов молодняка крупного рогатого скота.

Для испытаний использовали лабораторные образцы супрамолекулярного комплекса альбендазола с различными полимерами (арабиногалактан, поливинилпирролидон и др.), полученного по механохимической технологии и разной продолжительности обработки в шаровых мельницах Института элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (С. С. Халиков) и Института химии твердого тела и механохимии СО РАН (А. В. Душкин).

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 дозе 250 личинок на животное. 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 контрольной группы получали базовый препарат – субстанцию альбендазола. Все препараты применяли в дозе 10,0 мг/кг.

Активность испытуемых препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия тонкого отдела кишечника. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных нематод и интенсивности.

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*. в дозе 200 яиц на животное. 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.

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».

Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола при нематодирозе и других стронгилятозах пищеварительного тракта овец. Опыт проводили на Подольской опытно-производственной базе на 45 помесных овцах разного возраста, спонтанно инвазированных нематодами 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.

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.

Титрацию терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса альбендазола при желудочно-кишечных стронгилятозах овец проводили в ОАО «Агроресурс» Пестравского района Самарской области на 68 ягнятах текущего года рождения, спонтанно инвазированных стронгилятами. По принципу аналогов в опыт подобрали 6 групп животных по 10–12 голов в каждой. Ягнятам 1, 2, 3 групп вводили однократно перорально СМКА с поливинилпирролидоном (ПВП) в дозе соответственно 1,0 2,0 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.

Эффективность препарата при диктиокаулезе овец изучали в хозяйстве Самарской области на 48 меринсовых овцах, спонтанно инвазированных легочными стронгилятами по результатам предварительной копроларвоскопии по методу Бермана. 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 (Wood J.V. et al., 1995).

Испытание препарата при мониезиозе овец проводили в ОАО «Агроресурс» Пестравского района Самарской области на 60 ягнятах, спонтанно инвазированных мониезиями. Животных разделили на 6 равноценных групп по 10 голов в каждой. Ягнятам первой, второй и третьей опытных групп СМКА 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. Ягнятам 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 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 СМКА 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 аноплочефалат разных видов изучали в хозяйствах Большечерниговского района Самарской области, неблагополучных по мониезиозу, авителлинозу и тизаниезиозу на овцах, спонтанно инвазированных *Avitellinae centripunctata* (11 гол.) и *Thysaniezia giardi* (9 гол.). Препарат назначали овцам однократно перорально в дозе 2,0 мг/кг по ДВ.

Эффективность препарата против половозрелых и личинок стронгилят сычуга 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 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 (К.И. Скрябин и др., 1952). Личинок нематод идентифицировали до рода по критериям, описанным В. Н. Трач (1989).

Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола против неполовозрелых и половозрелых *Fasciola hepatica* изучали на базе вивария ВНИИП 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 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. Убой и гельминтологическое вскрытие печени животных 1, 3 и 5-й групп проводили через 5, и 13 недель после заражения.

Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола при дикроцелиозе овец проводили в ООО «Юг Поволжья» Большечерниговского района Самарской области. 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 субстанцию альбендазола в дозе 10,0 мг/кг.

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 (1975) на основании исследований морфологии и структуры яиц.

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. 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 комплекс альбендазола (10%) в дозах соответственно 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ. Животные 4 и 5-й групп получали субстанцию альбендазола в дозах соответственно 2,0 и 7,5 мг/кг.

Испытание супрамолекулярного комплекса альбендазола при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота проводили в Самарской области в июле 2014 года на 28 головах, разделенных 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.

Испытание препарата при мониезиозе телят проводили в ООО «Юг-Поволжья» Большечерниговского района Самарской области на 30 телятах текущего года рождения, которых распределили на 3 равноценные группы по 10 голов в каждой. Животным первой группы назначали внутрь однократно 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.

Токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола изучали на лабораторных животных, которых получали из питомника – филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. 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.

Доклинические исследования осуществляли в соответствии с Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (2005). 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.

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. Действие препарата на кожу крыс оценивали сразу после нанесения его и далее через 1, 2, 24, 48 и 72 часа.

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 (1980).

Кумулятивные свойства препарата оценивали по методу Ю. С. Кагана, В. В. Станкевича (1964). 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.

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.

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 (1997).

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 Самарской области. 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 (ВНИИП).

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.).

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*

Результаты испытания супрамолекулярных комплексов альбендазола свидетельствуют о 100%-ной эффективности против *Trichinella spiralis* СМКА с арабиногалактаном и поливинилпирролидоном.

Комплекс альбендазола с аэросилом показал высокий эффект, равный 97,4%. Эффективность базового препарата в дозе 10,0 мг/кг по ДВ оказалась значительно ниже.

2.2.1.2. Испытание на модели *Hymenolepis nana*

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

Базовый препарат – альбендазол в дозе 10,0 мг/кг по ДВ не проявил активности против *H. nana*.

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

Получена 95,0% эффективность препарата с ПВП в дозе 1,0 мг/кг по ДВ при нематодирозе и 100% эффективность против стронгилят других видов. Комплекс альбендазола с АГ 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 1,0 мг/кг оказался практически неэффективным.

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

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%.

2.2.2.3. Испытание препарата при мониезиозе овец

СМКА при мониезиозе овец показали 100%-ную эффективность препарата в дозе 3,0 мг/кг по ДВ. 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 СМКА 2,0 мг/кг по ДВ рекомендуется как терапевтическая при мониезиозе овец. Эффективность СМКА при мониезиозе оказалась в 2,7 раза выше активности базового препарата.

2.2.2.4. Активность препарата при диктиокаулезе молодняка овец

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%).

2.2.2.5. Активность препарата при трихоцефалезе овец

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%). СМКА 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 %.

2.2.2.6. Эффективность препарата против аноплоцефалей разных видов

Испытание СМКА 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.

Получена 100%-ная эффективность препарата против *M. expansa*. Эффективность СМКА в дозе 2,0 мг/кг по ДВ составила *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

У овец контрольной группы в сычуге обнаружили, в среднем, по 92,0±6,3 экз. имагинальных *Ostertagia ostertagi*, 81,6±5,7 экз. половозрелых *Haemonchus contortus* и 23,3±3,4 экз. *Trichostrongylus colubriformis*, а также 31,7±4,8 экз. личинок нематод рода *Ostertagia*, 28,3±4,3 экз. личинок рода *Haemonchus* и 4,6±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±0,1 экз. половозрелых *O. ostertagi*, 0,3±0,1 экз. половозрелых *H. contortus* и 0,6±0,2 экз. личинок остертагий и 0,5±0,2 экз. личинок гемонхов. Имагинальных и личинок трихостронгилов у животных после лечения не обнаруживали.

Таким образом, СМКА 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 гельминтологических вскрытий печени животных показали, что СМКА 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.

2.2.2.9. Испытание препарата при дикроцелиозе овец

Полученные результаты испытания СМКА при дикроцелиозе овец свидетельствуют о значительном повышении его эффективности в сравнении с эффективностью субстанции альбендазола в той же дозе. Так, СМКА 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. СМКА 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 СМКА в дозе 10,0 мг/кг по ДВ.

2.2.2.10. Овоцидные свойства препарата

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

На третьи сутки 77,45% яиц мониезий в фекалиях овец, леченых СМКА, оказались нежизнеспособными.

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

Установлено, что с повышением дозы препарата его эффективность против нематод повышалась. Так, экстенсивность СМКА в дозах 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ составила против нематод соответственно 60, 80 и 90% при 89,07; 98,7 и 99,57%-ном снижении числа яиц нематод 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 нематод в фекалиях на 56,95 и 89,85%.

Против других видов желудочно-кишечных стронгилят ЭЭ СМКА 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.

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

Полученные данные свидетельствуют о высокой (98,95%) эффективности препарата в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. 11 из 12 леченых животных полностью освободились от диктиокаула, о чем указывает отсутствие личинок диктиокаула в фекалиях. ЭЭ препарата составила 91,66%.

Эффективность базового препарата – субстанции альбендазола в рекомендованной ранее терапевтической дозе 7,5 мг/кг составила 97,89% при 83,33%-ной ЭЭ. Следовательно, СМКА 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 СМКА при мониезиозе телят 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.

2.2.3. Токсические свойства супрамолекулярного комплекса альбендазола

2.2.3.1. Острая токсичность препарата при введении в желудок

СМКА с ПВП и АГ оказались менее токсичными, чем базовый альбендазол. Дозы СМКА 2500, 5000 и 7500 мг/кг не вызывали гибели животных. От дозы 12500 мг/кг СМКА с ПВП пало одно животное. От СМКА с АГ 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. Наименее токсичным оказался СМКА с ПВП. Только после его введения в желудок в дозе 15000 мг/кг отмечали гибель одной из 10 мышей. СМКА с АГ вызывал падеж в дозе 12000 мг/кг. В дозе 15000 мг/кг пало две из 10 мышей.

Максимально переносимой дозой СМКА 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 СМКА с АГ 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 СМКА 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.

Установлена выраженная чувствительность базового препарата – альбендазола. ЛД₅₀ при введении в желудок белым крысам составила 3000, белым мышам – 5000 мг/кг.

С учетом установленных значений ЛД₅₀ согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) СМКА 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).

2.2.3.2. Раздражающее действие препарата на кожу и слизистые оболочки

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 СМКА 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, СМКА 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 (1964) при введении препарата в большой дозе, т. е. 1/10 от максимально возможной для внутрижелудочного введения белым крысам, суммарная доза составила 17500 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 коэффициент кумуляции не определяли.

2.2.3.4. Субхроническая токсичность препарата

При изучении субхронической токсичности отмечено, что при введении белым крысам СМКА 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.

Результаты изменений массовых коэффициентов, гематологических и биохимических показателей указывают на то, что введение препарата в суммарных дозах 1025 и 525 мг/кг не оказывает воздействие на организм животных.

2.2.3.5. Оценка препарата на эмбриотоксическое и тератогенное действие

Общая эмбриональная смертность в 1, 2 и 3-й опытных группах самок составила соответственно 13,24±0,81; 13,28±1,0 и 13,85±0,95%, а в контрольной 12,94±1,63; 13,12±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 не выявил случаев аномалий или нарушений органогенеза во все критические периоды внутриутробного развития.

При измерении центров окостенения скелета по Даусону установлено, что размеры костей находились в близких пределах.

Следовательно, препарат, введенный в терапевтической дозе самкам на 1–6, 7–15 и 16–19 сутки беременности, не проявил эмбриотоксического и тератогенного действия.

2.2.4. Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец

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

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 ($P > 0,05$).

2.2.4.2. Биохимические показатели овец после введения препарата

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

Установлено, что вызванные изменения биохимических показателей в пятикратной дозе носили обратимый характер.

2.2.4.3. Влияние препарата на организм крупного рогатого скота

Результаты изучения влияния супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм животных 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.

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

2.2.5. Комиссионное испытание препарата при смешанной инвазии овец

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 нематодирозов 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 на 68 овцах, указывают на высокую эффективность антигельминтика в рекомендованной дозе 2,0 мг/кг по ДВ.

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.

3. ОБСУЖДЕНИЕ

Дано обсуждение результатов собственных исследований и данных литературы по разработке инновационных препаратов на основе механохимической технологии с использованием полимеров для адресной доставки. Представлены данные по изучению токсических свойств, антигельминтной активности альбендазола при использовании СМКА в сравнении базовым препаратом – субстанцией альбендазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные по механохимической технологии СМКА с арабиногалактаном, а также с ПВП в соотношении 1 : 10 при испытании на лабораторной модели – белых мышях, 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 СМКА в дозе по 1,0 мг/кг по ДВ на цестодоцидную активность на белых мышях, экспериментально зараженных *Hymenolepis nana*, получена 100%-ная эффективность СМКА с ПВП и 90,6%-ная – с АГ против 10,1%-ной активности субстанции альбендазола в дозе 10,0 мг/кг.

Испытания СМКА с ПВП и АГ в дозе по 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 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. СМКА 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.

СМКА 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 СМКА соответственно 67,3 и 77,4% яиц мониезий в фекалиях овец оказались нежизнеспособными.

Результаты испытания СМКА 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 СМКА при гельминтозах молодняка крупного рогатого скота 2,0 мг/кг по ДВ рекомендуем как терапевтическую.

При изучении токсических свойств СМКА 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 АГ – 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 АГ – двух мышей. По действующему веществу токсичность альбендазола в комплексах выше, чем у субстанции и по расчетам ЛД₅₀ альбендазола в СМКА с ПВП и арабиногалактаном составила соответственно 1500 и 1400 мг/кг.

Разработанный СМКА с ПВП не обладает раздражающим и кумулятивным свойствами.

При изучении субхронической токсичности установлено, что СМКА 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.

СМКА 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 аспартатаминотрансферазы после введения пятикратной дозы.

При комиссионном и производственном испытании СМКА 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. Испытания 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

1. Гламаздин, И. И. Антигельминтная эффективность лекарственных форм альбендазола, полученных по механохимической технологии и использованием адресной доставки Drug Delivery System на лабораторной модели / И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, И. М. Одоевская, Н. В. Хилюта, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин // Российский паразитологический журнал. – 2013. - № 3. – С. 92-95.

2. Гламаздин, И. И. Эффективность лекарственных форм альбендазола, полученных по механохимической технологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System, при гельминтозах овец / И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, О. П. Курносова, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин // Ветеринария. – 2014. - № 5. – С. 32-36.

3. Варламова, А. И. Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в производственных условиях / А. И. Варламова, В. А. Долгошев, К. М. Садов, Е. Е. Белова, 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.

4. Гламаздин, И. И. Показатели острой токсичности супрамолекулярного комплекса альбендазола / И. И. Гламаздин, И. М. Одоевская, И. А. Архипов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2015. - № 3. – С. 52-54.

5. Халиков, С. С. Механохимическая технология для создания антигельминтных препаратов адресной доставки с использованием полисахаридов / С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, Е. С. Метелева, И. А. Архипов, А. И. Варламова, И. И. Гламаздин, Н. В. Данилевская // Химия в интересах устойчивого развития. – 2015. - № 23. – С. 1-11.

6. Гламаздин, И. И. Влияние супрамолекулярного комплекса альбендазола на организм овец / И. И. Гламаздин // Российский паразитологический журнал. – 2024. – Т. 18, № 4. – С. 427-432.

Статьи в рецензируемых научных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования (SCOPUS, WoS)

7. Dushkin, A. V. Physicochemical and pharmacological study of the newly synthesized complex of albendazole and polysaccharide arabinogalactan from larch wood / A. V. Dushkin, Uj. S. Chistjachenko, N. Z. Ljachov, V. A. Mordvinov, A. V. Katochin, M. U. Pacharukova, S. S. Khalikov, I. A. Arkhipov, I. I. Glamazdin, A. I. Varlamova, T. G. Tolstikova, M. V. Chvastov // Current Drug Delivery. – 2015. – V. 12, No 5. – P. 477-490.

Патенты РФ

8. Халиков, С. С. Противопаразитарное средство на основе альбендазола и способ его использования для лечения гельминтозов млекопитающих / С. С. Халиков, А. В. Душкин, Ю. С. Чистяченко, М. С. Халиков, И. А. Архипов, **И. И. Гламаздин**, И. М. Одоевская, Н. З. Ляхов // Бюллетень ФИПС. – 2015. - № 10 от 10.04.2015.

Статьи, опубликованные в сборниках научных трудов и материалах конференций

9. Архипов, И. А. Эффективность антигельминтиков против трематод разного возраста / И. А. Архипов, Н. И. Кошеваров, М. Б. Мусаев, **И. И. Гламаздин** // Материалы докладов международной научной конференции Всерос. общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2013. – Вып. 14. – С. 31-35.

10. Халиков, С. С. Физико-химические свойства и антигельминтное действие механохимически синтезированных супрамолекулярных комплексов альбендазола и полисахарида арабиногалактана / С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, И. А. Архипов, **И. И. Гламаздин** // Материалы У1 Всероссийской конференции с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья». – Барнаул, 22-24 апреля 2014. – Изд-во Алтайского гос. ун-та. – С. 168-170.

11. 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 международной научной конференции Всерос. общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2014. – Вып. 15. – С. 29-36.

12. Халиков, С. С. Новые антигельминтные препараты на основе межмолекулярных комплексов бензимидазолов с водорастворимыми полимерами / С. С. Халиков, А. В. Душкин, И. А. Архипов, Ю. С. Чистяченко, **И. И. Гламаздин**, А. И. Варламова // Материалы 1-го Международного Симпозиума по медицинской, органической и биологической химии. – Крым, Новый Свет, 25-28 мая 2014. – С. 170.

13. **Гламаздин, И. И.** Применение супрамолекулярных комплексов антигельминтиков для лечения гельминтозов у животных / И. И. Гламаздин, И. А. Архипов, А. И. Варламова, К. М. Садов, С. С. Халиков, А. В. Душкин, Ю. С. Чистяченко // Материалы Международной конференции «Актуальные проблемы развития ветеринарной науки». – Самара, 16 октября 2014. – С. 30-32.

14. Архипов, И. А. Повышение эффективности антигельминтиков путем механохимической технологии и адресной доставки Drug Delivery System / И. А. Архипов, А. И. Варламова, **И. И. Гламаздин**, С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, Н. В. Данилевская // Материалы X11 научной конференции по паразитологии в Грузии. – 2014. – С. 81-83.

15. Архипов, И. А. Цестодоцидная активность супрамолекулярных комплексов с альбендазолом на овцах / И. А. Архипов, К. М. Садов, **И. И. Гламаздин**, С. С. Халиков, А. В. Душкин, Ю. С. Чистяченко // Материалы докладов международной научной конференции Всерос. общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2015. – Вып. 16. – С. 18-20.

16. 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 международной научной конференции Всерос. общества

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

17. Arkhipov, I. A. The increasing of efficacy of benzimidazole anthelmintica by mechanochemical technology and Drug Delivery System / I. A. Arkhipov, A. I. Varlamova, I. M. Odоеvskaja, **I. I. Glamazdin**, S. S. Khalikov, Uj. S. Chistjachenko, A. V. Dushkin // 25-th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. – Liverpool, 15-20 August 2015. – P. 470.

18. Халиков, С. С. Механохимическая технология создания систем доставки антигельминтных бензимидазольных препаратов / С. С. Халиков, Ю. С. Чистяченко, А. В. Душкин, И. А. Архипов, А. И. Варламова, **И. И. Гламаздин** // Доклады Международной конференции по медицинской химии. – Новосибирск 23 июля 2015. – С. 76.

19. **Гламаздин, И. И.** Эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола против *Trichinella spiralis* на лабораторной модели / И. И. Гламаздин // Материалы докладов международной научной конференции Всерос. общества гельминтологов РАН «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2017. – Вып. 18. – С. 117-119.