

Обзорная статья

УДК 619:616.995.0-85

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-213-229>

## Модификация антигельминтных препаратов методами нанотехнологии (обзор)

Анастасия Ивановна Варламова<sup>1</sup>, Иван Алексеевич Архипов<sup>2</sup>,  
Салават Самадович Халиков<sup>3</sup>, Михаил Владимирович Арисов<sup>4</sup>

<sup>1,2,4</sup> Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. П. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

<sup>1</sup> [arsphoeb@mail.ru](mailto:arsphoeb@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

<sup>2</sup> [arkhipovhelm@mail.ru](mailto:arkhipovhelm@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

<sup>3</sup> [salavatkhaliakov@mail.ru](mailto:salavatkhaliakov@mail.ru), <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

<sup>4</sup> [director@vniigis.ru](mailto:director@vniigis.ru), <https://orcid.org/0000-0002-2103-8468>

### Аннотация

**Цель исследований** – анализ и обобщение данных литературы и результатов ранее проведенных собственных исследований по использованию средств адресной доставки, способов и методов повышения растворимости и эффективности антигельминтных препаратов.

Гельминтозы являются одной из важнейших проблем в ветеринарии и животноводстве не только в связи с патологическим воздействием на организм, но и с распространением антигельминтной устойчивости. Поскольку на разработку новых антигельминтных субстанций требуется много лет и инвестиций, некоторые стратегии в настоящее время сосредоточены на модификации уже имеющихся лекарственных средств с целью повышения их эффективности, уменьшения числа побочных эффектов и преодоления антигельминтной резистентности.

Проведен анализ литературных данных по различным методам и средствам повышения растворимости и эффективности антигельминтных препаратов и перспективам их применения, в том числе с использованием современных нанотехнологических методов доставки лекарственных веществ.

**Ключевые слова:** антигельминтики, адресная доставка, наночастицы, полимеры, липосомы, дендримеры, твердая дисперсия, гельминтозы, растворимость, эффективность

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует**

**Благодарности:** работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

**Для цитирования:** Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Арисов М. В. Модификация антигельминтных препаратов методами нанотехнологии (обзор) // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 2. С. 213–229.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-213-229>

© Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Арисов М. В., 2022



Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.  
The content is available under Creative Commons Attribution 4.0 License.

Review article

## Modification of anthelmintic drugs by nanotechnology (review)

Anastasiya I. Varlamova<sup>1</sup>, Ivan A. Arkhipov<sup>2</sup>, Salavat S. Khalikov<sup>3</sup>, Mikhail V. Arisov<sup>4</sup>

<sup>1,2,4</sup> All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution “Federal Scientific Centre VIEV”, Moscow, Russia

<sup>3</sup> A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

<sup>1</sup> arsphoeb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8364-5055>

<sup>2</sup> arkipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

<sup>3</sup> salavatkhalikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

<sup>4</sup> director@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2103-8468>

### Abstract

**The purpose of the research** is to analyze and summarize the literature data and the results of our own studies on the use of drug delivery systems and methods for increasing the solubility and efficacy of anthelmintic drugs.

Helminthoses are one of the most important problems in veterinary medicine and animal husbandry, not only due to the pathological effects, but also due to the spread of anthelmintic resistance. Since the development of new anthelmintic substances takes many years and investment, some strategies are currently focused on modifying existing drugs to increase their efficacy, reduce side effects and overcome anthelmintic resistance. Literature data analysis on various methods and means of increasing the solubility and efficacy of anthelmintic drugs was carried out and the prospects for their use, including using modern nanotechnological methods of drug delivery were given.

**Keywords:** anthelmintics, targeted delivery, nanoparticles, polymers, liposomes, dendrimers, solid dispersion, helminthoses, solubility, efficacy

**Financial Disclosure:** none of the authors has financial interest in the submitted materials or methods.

**There is no conflict of interests**

**Acknowledgements:** the work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

**For citation:** Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Arisov M. V. Modification of anthelmintic drugs by nanotechnology (review). *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022; 16(2): 213–229. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-2-213-229>

© Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Arisov M. V., 2022

Паразитарные болезни являются одной из важнейших проблем в ветеринарии и представляют опасность для сельских жителей, особенно в развивающихся странах. При этом большое значение имеет не только вред, оказываемый ими для здоровья животных и человека, но и широкое формирование антигельминтной резистентности.

В связи с тем, что на разработку принципиально новых антигельминтных субстанций требуются десятилетия и большие материальные затраты, в настоящее время основное внимание уделяется модификации уже имеющихся лекарственных средств с целью улучшения

их эффективности, уменьшения побочных эффектов и снижения применяемых терапевтических дозировок. Это стало возможным в том числе благодаря использованию нанотехнологических методов, направленных на повышение биодоступности, целенаправленную доставку к месту действия и изменение кинетики лекарственных средств.

В обзоре представлены данные по использованию нанотехнологических методов по усовершенствованию антигельминтных средств на территории нашей страны и в мире, на решение наиболее важных проблем современной антигельминтной терапии.

*Состояние вопроса. Основные проблемы в терапии гельминтозов.* Большие потери в животноводстве обусловлены массовым распространением гельминтозов и их скрытым течением. Это затрудняет своевременную диагностику, а, следовательно, и лечение инвазированных животных. Трудности в диагностике ранних форм гельминтозов приводят к тому, что многие из них диагностируют как незаразные болезни. Кроме того, при гельминтозах ослабевает иммунитет против многих инфекционных болезней. Стоит отметить, что многие паразитарные болезни животных являются антропоозоозами и представляют большую опасность и для человека, например, такие как: трихинеллез, цистицеркоз свиней и крупного рогатого скота, описторхоз, дифиллоботриоз, аскаридоз и многие другие (порядка 67 болезней).

Выпас скота в условиях высокой влажности в низменностях и на заболоченных территориях создает угрозу постоянного риска заражения гельминтами. Так, около 350 млн. голов крупного рогатого скота и 250 млн. голов овец, выпасающихся на пастбище, инвазированы фасциолезом, который представляет угрозу более чем для 27 млн. человек [20, 23, 34]. Ожидается, что в ближайшие 30 лет потребление мяса вырастет с 32 до 44 кг и от 83 до 94 кг на душу населения в развивающихся и развитых странах соответственно [71]. В результате роста производства продукции животноводства также ожидается прирост паразитарных болезней. Кроме того, изменение климата способствует тому, что новые регионы, которые в настоящее время являются неблагоприятными для развития паразитов, станут пригодными для заражения [37].

Одной из важных задач является ликвидация и резкое снижение числа паразитарных заболеваний, что позволит увеличить продуктивность животных и предотвратить их падеж. Меры, направленные на борьбу с гельминтозами животных, должны быть комплексными и состоять из мероприятий общего характера: улучшение и осушение пастбищ, обезвреживание навоза, организация гигиенических водоемов, улучшение кормления и содержания животных и пр., и ветеринарно-санитарных мероприятий, таких как: лечение и дегельминтизация животных в рациональные сроки, дегельминтизация объектов внешней среды, химиофилактика гельминтозов и т. д.

За последние сорок лет основной мерой борьбы с гельминтозами животных стала фармакотерапия [42]. Это обусловлено невысокой стоимостью антигельминтных средств, отсутствием специальных практических навыков для введения препаратов и получением результатов в кратчайшие сроки. Однако, у каждого из применяемых препаратов есть свои преимущества и недостатки. Например, группа бензимидазолкарбаматов – относительно безопасных соединений широкого спектра действия, имеет недостаточную растворимость и требует в некоторых случаях повышения применяемых дозировок и кратности введения [51]. Ивермектин – препарат из класса макроциклических лактонов, появившийся на ветеринарном рынке в начале 80-х годов, был революционным из-за его широкого спектра действия в отношении не только нематод, но и эктопаразитов. Фактически, ивермектин стал одним из самых успешных ветеринарных препаратов за всю историю; позже появилось много дженериков ивермектина. С годами широкое применение ивермектин содержащих препаратов привело к формированию резистентности у некоторых видов нематод и клещей, что создает определенные трудности с его применением [54, 59].

В настоящее время одной из наиболее важных проблем в антигельминтной терапии является формирование резистентности ко многим антигельминтным средствам, применяемым во всем мире [25, 51]. Такие паразитарные болезни как эхинококкоз, аскаридоз, трихинеллез, цистицеркоз и фасциолез требуют особого внимания при терапии у человека и домашних животных из-за случаев антигельминтной резистентности [40, 45].

На разработку принципиально нового антигельминтного средства уходят годы и десятилетия [31]. Однако, резистентность к антигельминтным препаратам может возникать спустя несколько лет после их применения, в том числе и к новым разработанным субстанциям. Примером может служить лекарственный препарат монепантел, который ввели в ветеринарную практику в 2009 г., как совершенно новый препарат против нематодозов овец [19]. Однако, уже через три года к этому препарату у овец и коз в Новой Зеландии сформировалась резистентность [66].

Учитывая огромные усилия, затрачиваемые на создание и разработку новых препаратов и то, как быстро препараты могут терять свою эффективность, возрастает потребность в модификации уже существующих лекарственных средств. Модификации возможны за счет использования современных методов наномедицины, электроники, использования биоматериалов, оказывающих влияние на доставку и кинетику препарата, способствуя снижению терапевтических доз и сокращению числа побочных эффектов [18, 79]. Современные нанотехнологические методы приносят все больший вклад в улучшение фармакологической промышленности, но недостаточно исследований, связанных с применением этих методов относительно противопаразитарных препаратов и еще меньше – в отношении ветеринарных лекарственных средств.

**Способы повышения эффективности антигельминтных препаратов методами нанотехнологии.** В связи с тем, что большинство из применяемых антигельминтных препаратов имеют низкую растворимость в воде и, как следствие, низкую проницаемость через биологические мембраны и биодоступность, то возникает необходимость в использовании ряда физических, химических, физико-химических методов, а также технологических приемов и введения вспомогательных веществ. К химическому методу относят модификацию структуры лекарственных веществ, например, за счет получения эфиров или солевой формы лекарственных веществ, к физическим – получение твердых дисперсных систем (за счет отгонки растворителя, экструзии и совместной микронизации); к физико-химическим – использование (со)растворителей, введение в рецептуру веществ липидной природы, комплексообразование (с использованием циклодекстринов и др.). Применяемые технологические приемы включают в себя процессы эмульгирования (получение нано-, микроэмульсий, самоэмульгирующихся систем), получение лекарственных форм с модифицированным высвобождением, использование дезинтегрантов, гастроретентивных систем, получение липосом, нано- и микрочастиц и др. [2]. Использование этих методов, а иногда и их комбинаций способствует повышению растворимости и проницаемости лекарственных веществ через естественные барьеры, в том числе и через покровы гельминтов.

Иммобилизация противопаразитарных препаратов на наночастицах или в них является достаточно эффективным способом повышения эффективности и снижения побочных эффектов за счет улучшенной доставки препарата к месту действия. Хотя существует большое разнообразие наночастиц, отличающихся по химической структуре, физическим свойствам и применению, для переноса антигельминтных молекул используют лишь некоторые из них, такие как: липосомы, твердые липидные наночастицы, наносуспензии, полимерные наночастицы, дендримеры, неорганические наночастицы и др. [65, 69].

**Полимеры.** Это вещества, состоящие из длинных повторяющихся цепочек молекул, синтетического (полиэтиленгликоль и другие сложные полиэферы, полиангидриды и т. д.) или природного происхождения (на основе полисахаридов и пр.), некоторые из которых можно использовать для доставки лекарственных веществ [1, 8, 69].

Широкое распространение получило использование специфических средств (антигельминтиков) в сочетании с иммуностимуляторами, антиоксидантами, пробиотиками и другими средствами патогенетической терапии животных. Биополимерная технология создания новых лекарственных форм антигельминтиков успешно развивалась в ГНУ ВИГИС. В 1992–1999 гг. разработан ряд антигельминтиков (феналидон, фенапэг, полифен) на основе фенасала и полимеров, что позволило в 2–10 раз снизить терапевтическую дозу действующего вещества и тем самым уменьшить объем применяемого препарата, загрязняющего окружающую среду [3].

Ali et al. [16] изучили действие комплексного нано-ивермектина на основе молочной и гликолевой кислот против бругиоза на мышинной модели. Авторы обнаружили, что состав нано-ивермектина в сочетании с диэтилкарбамазином обладает синергическим действием, приводящим к усилению филярицидной активности по сравнению с действием каждого из этих препаратов по отдельности. Комбинация препаратов и нанопрепарат позволили снизить дозу ивермектина до 50% от обычной терапевтической дозы.

Целью Gastro et al. [26] было повышение растворимости альбендазола. В связи с этим, проведены фармакокинетические исследова-

ния альбендазола в сочетании с полксамером и полиэтиленгликолем на мышах в сравнении с базовым препаратом альбендазолом. Полксамерный носитель P-188 значительно повышал растворимость альбендазола и пиковую концентрацию его основного метаболита – сульфоксида. Эта же комбинация также усиливала деструктивное действие *in vivo* на цисты *Echinococcus granulosus* [60]. Комбинация флубендазола с метоксиполиэтиленгликоль поликапролактоном показала многообещающие результаты против того же возбудителя [35].

Ribeiro et al. [63] использовали хитозан для инкапсулирования эфирного масла *Eucalyptus staigeriana* с потенциальным антигельминтным действием против *Haemonchus contortus* *in vitro*. Однако, комбинация полимер-масло не улучшила эффективность в сравнении с эфирным маслом. В исследовании de Aquino Mesquita et al. [29] *in vivo* было установлено, что использование эфирного масла *Eu. staigeriana*, инкапсулированного в хитозан, привело к снижению на 83,75% числа гельминтов в сычуге по сравнению с контрольной группой.

Abulaihaiti et al. [14] изучали эффективность альбендазол-хитозановых микросфер при экспериментальном внутрибрюшинном заражении белых мышей *E. multilocularis*. Альбендазол-хитозановые микросферы в качестве нового носителя показали улучшенную абсорбцию и повышенную биодоступность альбендазола при лечении альвеолярного эхинококкоза у мышей.

Другим плохо растворимым в воде бензимидазолом является триклабендазол. Несмотря на меньший спектр действия, это единственный антигельминтик, эффективный против неполовозрелых фасциол [24]. Это обстоятельство привело к его массовому применению и формированию резистентности к нему во всем мире, в том числе и у людей [47, 56]. Нанокапсулы и наноэмульсии хитозана, содержащие триклабендазол, обладали повышенной растворимостью, и концентрация лекарственного вещества *in vitro* была в 9–16 раз выше в сравнении с субстанцией триклабендазола [61].

В России сотрудниками ИХТТМ СО РАН, ИНЭОС РАН и ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН разработан и испытан супрамолекулярный комплекс на основе субстан-

ции триклабендазола и водорастворимого полисахарида арабиногалактана, выделяемого из лиственницы сибирской и представляющий собой тонкодисперсный сыпучий, растворимый в воде порошок с размером частиц до 1–10 микрон, полученный методом механохимической обработки. При фасциолёзе овец и крупного рогатого этот комплекс показал в 5 раз большую эффективность против половозрелых, и в 10 раз – против неполовозрелых фасциол в сравнении с субстанцией базового препарата триклабендазола [9].

Была подтверждена эффективность механохимической технологии для получения твердых дисперсий некоторых антигельминтных препаратов (никлозамида, альбендазола, фенбендазола, триклабендазола, празиквантела и др.) с вспомогательными веществами (арабиногалактаном, поливинилпирролидоном, глицерризиновой кислотой, диоктилсульфосукцинатом натрия и пр.) [4, 5, 9]. Другие носители имеют меньший интерес из-за физической нестабильности, плохой воспроизводимости и потенциальной токсичности.

С целью повышения водорастворимости и биологической активности антигельминтиков (медамина, альбендазола, фенбендазола) методом совместной механообработки их субстанций с полимерами (ПВП, арабиногалактан) получены твердые дисперсии, представляющие собой легкосыпучие порошки. Анализ твердых дисперсий систем «ЛВ: полимер» на растворимость показал, что этот показатель зависит как от природы лекарственного вещества, так и от полимера. Показана возможность увеличения водорастворимости медамина более чем в 50 раз, альбендазола – в 27 и фенбендазола – в 24 раза при варьировании времени их совместной механообработки с полимерами. ИК-спектральные исследования и сравнение их с литературными данными позволили предположить образование межмолекулярных комплексов за счет формирования водородной связи между характеристичными группами субстанций антигельминтиков и полимеров [11]. После растворения в воде они формируют супрамолекулярные наноразмерные образования, включая комплексы, мицеллы, которые содержат молекулы в системе «гость – хозяин» [13].

Твердые дисперсии этих же субстанций с ПВП можно получить и альтернативным

методом – путем растворения компонентов в этаноле с последующим удалением растворителя [46]. Эти твердые дисперсии представляли собой слюдообразные твердые пленки, обладающие большей растворимостью, чем твердые дисперсии, полученные твердофазно. Сравнение нематодоцидной активности твердых дисперсий (альбендазола с ПВП и фенбендазола с ПВП), полученных альтернативными методами, показали, что они обладают одинаковой активностью в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при испытаниях на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышах, экспериментально инвазированных *Trichinella spiralis*. Твердые дисперсии альбендазола с ПВП и арабиногалактаном показали высокую эффективность при трихинеллезе и гименолепидозе белых мышей. Эти результаты были подтверждены при нематодирозе и других желудочно-кишечных стронгилятозах овец. Твердая дисперсия фенбендазола с арабиногалактаном показала 100%-ную эффективность при диктиокаулезе, стронгилоидозе и стронгилятозах пищеварительного тракта и 98,3%-ную активность при трихоцефалезе овец [7].

Для адресной доставки лекарственных средств используют различные полимеры, в том числе арабиногалактан из лиственницы, который способен вступать в реакции с моно- и бифункциональными реагентами [6], и обладает высокой мембранотропностью [21]. Вследствие этого, свойства арабиногалактана можно использовать для повышения всасываемости других лекарственных препаратов с низкой биодоступностью [21, 27]. Способность арабиногалактана к избирательному проникновению через мембраны обусловлена наличием в его структуре звеньев галактозы. Арабиногалактан может служить целенаправленным носителем для доставки диагностических и терапевтических средств к определенным клеткам, в частности, к гепатоцитам печени [10]. При этом, образуется комплекс между доставляемым агентом и арабиногалактаном, способный взаимодействовать с рецепторами клетки из-за высокой разветвленности структуры макромолекул арабиногалактана и наличия в них галактозных и арабинозных групп. Арабиногалактан выгодно отличается от других полисахаридов за счет низкой токсичности (доза 5000 мг/кг не вызывает токсичности), быстрого метаболизма и мембранотропной активности, что

обеспечивает ему значительный потенциал в процессах формирования наноструктур [10]. Спектральными, структурными и аналитическими методами исследованы водорастворимые межмолекулярные комплексы арабиногалактана и малорастворимых лекарственных веществ, а также проведено сравнение различных способов получения растворов таких комплексов – жидкофазным и механохимическим твердофазным путем. Показано, что последний способ позволяет получить устойчивые межмолекулярные комплексы с повышенной растворимостью [48].

Широкое применение в фармацевтической технологии нашел ПВП из-за хорошей растворимости в воде, отсутствия токсичности и высокой способности к комплексообразованию. Одним из способов повышения биодоступности лекарственных веществ является повышение растворимости путем механического смешивания, комплексообразования или получения твердых дисперсий с ПВП [1, 5].

В настоящее время, наносистемы на основе полимерных носителей вызывают интерес в фармации, так как они представляют терапевтическую систему и способны транспортировать лекарственные вещества внутрь клеток. Такие системы быстро воспроизводятся в больших количествах, в них можно включать плохо растворимые в воде лекарственные вещества и регулировать накопление препарата в органах и тканях организма [2, 5, 69].

*Липосомы и другие липидные наночастицы.* Липосомы представляют собой фосфолипидные везикулы, содержащие фосфолипидный бислой. Благодаря своей двухфазной характеристике и разнообразию дизайна и состава, липосомная технология позволяет повысить растворимость лекарственных веществ за счет инкапсуляции липосомой. Липосомы использовали для улучшения биодоступности таких препаратов, как ибупрофен, амфотерицин В, циклоспорин, гризеофульвин [22].

Дополнительное преимущество липосом и липидных наночастиц заключается в том, что многие из них уже одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [73].

Wen et al. [75] использовали липосомы с альбендазолом для улучшения его всасывания

после совместного введения с циметидином перорально крысам. В этом опыте испытуемый препарат на 94% снижал биомассу цист, а в плазме крови отмечали повышение концентрации альбендазола и его метаболитов.

В другом исследовании изучено действие липосом с празиквантелом у мышей, инвазированных *Schistosoma mansoni* [50]. Установлено 69, 79 и 98%-ное уменьшение числа половозрелых гельминтов, яиц и печеночных цист соответственно по сравнению с базовым празиквантелом.

Твердые липидные наночастицы (ТЛН) представляют собой альтернативные носители лекарственных веществ по сравнению с традиционными коллоидными носителями (эмульсии, липосомы, полимерные микро- и наночастицы) для усиления пероральной биодоступности малорастворимых веществ. Эти системы содержат твердые липиды в качестве матричного материала, который обладает адгезивными свойствами. При этом, отмечают повышенную биодоступность таких лекарственных веществ, как празиквантел, кверцетин, ловастатин, нитредипин, винпоцетин и циклоспорин [58].

Xie et al. повысили показатель растворимости и изменили период полувыведения празиквантела в форме ТЛН, разработанных специально для лечения эхинококкоза с целью сокращения длительности терапии и возникновения побочных эффектов [76].

Установлена более высокая эффективность ТЛН ивермектина *in vitro* против протосколексов *E. granulosus* в сравнении с базовым ивермектином [15].

Имеются сообщения об изменении фармакокинетических свойств ивермектина в липидных нанокапсулах [41]. Отмечено повышение концентрации действующего вещества в плазме, увеличение площади под кривой и среднее время удержания в системном кровотоке по сравнению с базовым препаратом. Содержание остаточных количеств ивермектина в органах и тканях выше в два раза после применения ТЛН.

Eid et al. изучали антигельминтное действие альбендазола на наноструктурированных липидных носителях (НЛН), покрытых хитозаном при экспериментальном трихинеллезе. НЛН включали прецирол и олеиновую кислоту с твин и спан-80. НЛН способствова-

ли повышению эффективности альбендазола против *T. spiralis* по сравнению с суспензией альбендазола. НЛН, покрытые хитозаном, показали в 3–7 раз большую эффективность независимо от стадии заболевания. Хитозановое покрытие наноструктурированных липидных носителей усиливает эффективность, вероятно, за счет усиления биоадгезии [33].

*Дендримеры.* Это гиперразветвленные молекулы, состоящие из ядра, внутреннего слоя повторяющихся единиц и периферических функциональных групп. Периферические функциональные группы взаимодействуют с окружением, в котором они содержатся [70]. Есть несколько примеров использования дендримеров с антигельминтными средствами. Объединенная структура полиамидоamina с альбендазолом способствовала повышению растворимости препарата *in vitro*, свидетельствуя о том, что полиамидоамин может улучшить абсорбцию альбендазола *in vivo* [36]. Аналогично Mansuri et al. [81] разработали лекарственную форму альбендазола для перорального введения, покрытую дендримером пятого поколения – полипропиленимином, связанным с хитозаном. Этот состав увеличивал период полувыведения и время пребывания альбендазола в мышечной модели.

Полиамидоамин применяли для повышения растворимости никлозамида в воде. Исследования Devarakonda et al. свидетельствуют о прочном связывании никлозамида с аминными функциональными группами полиамидоamina, что приводит к пролонгированному высвобождению действующего вещества [30].

*Другие антигельминтные нанопрепараты.* Одной из основных проблем в лечении некоторых гельминтозов при использовании празиквантела является его низкая растворимость и, как следствие, биодоступность, что приводит к назначению высоких доз препарата в течение нескольких суток и возможному развитию побочных эффектов как у животных, так и у людей, связанных с неврологическими нарушениями и нарушениями в работе пищеварительного тракта [28]. Чтобы преодолеть эти нежелательные эффекты, разработана мицеллярная наноформа празиквантела на основе глицирризиновой кислоты [55]. Эта комбинация значительно увеличивала растворимость препарата (до 3,5

раз), а также привела к изменению некоторых фармакокинетических параметров, таких как максимальная концентрация, время достижения максимальной концентрации и площадь под кривой. В результате исследований было установлено, что производные ГК способны встраиваться в биологические мембраны клеток, обеспечивая подвижность липидов [43]. Так как в составе ГК присутствуют гидрофильные и гидрофобные составляющие, она способна формировать комплексы с органическими молекулами [50] и образовывать самоассоциаты в водно-спиртовых и водных растворах [64]. За счет увеличения подвижности липидов биологических мембран производные ГК способствуют проникновению молекул лекарственных веществ внутрь клетки [12, 67]. Включение молекул празиквантела в мицеллы  $\text{Na}_2\text{ГК}$  обеспечивает повышенную концентрацию молекул празиквантела в предмембранном слое, то есть доставка препарата происходит быстрее, способствуя ускорению абсорбции лекарственного средства в кровотоки [55]. Взаимодействие ГК с липидным бислоем клеток также может способствовать повышению биодоступности, в том числе благодаря взаимодействию с кишечным эпителием [67].

Vinarov et al. модифицировали плохо растворимый альбендазол с использованием 17 различных мицеллярных поверхностно-активных веществ в качестве носителей [74]. При этом лучшая растворимость была обнаружена в растворах анионных ПАВ при  $\text{pH} = 3$ .

В Германии [57] и Голландии [72] занимаются разработкой нанокристаллов лекарственных препаратов, используя технологию в жидкой среде. Ученые из университета Гуанжоу (КНР) разрабатывают нанокристаллы антигельминтика никлозамида в форме инъекций [78].

В настоящее время для ивермектина [68], альбендазола [39], празиквантела [69] создана такая лекарственная форма, как наносuspension.

Khan et al. синтезировали и проверили действие частиц оксида цинка [49], Rehman et al. – фитохимического экстракта *Tribulus terrestris* с наночастицами серебра [62] против амфистомы *Gigantocotyle explanatum* у буйволов. В обоих опытах установлено деструктивное действие, снижение подвижности гельминтов наряду с приростом активных форм кисло-

рода и снижением активности супероксид-дисмутазы и глутатиона, подвергшихся воздействию соответствующих наночастиц, что может говорить об окислительном повреждении трематод. Dorostkar et al. инкубировали *Toxocara vitulorum* вместе с наночастицами оксида цинка и железа с достижением аналогичных результатов [32].

**Перспективы применения нанотехнологий при создании антигельминтных препаратов.** Недостатки антигельминтных средств можно потенциально изменить к лучшему за счет применения нанотехнологических методов. Благодаря использованию средств адресной доставки антигельминтных препаратов, возможно высвобождение лекарственного средства в целевых органах или тканях без системного распространения лекарственного средства и нежелательных побочных эффектов и накопления остаточных количеств действующих веществ в тканях и органах животных. Также возможно получение обратного эффекта в зависимости от носителя и тех целей, которые преследует ветеринарный врач в терапии гельминтозов.

Известно, что повышенная концентрация препарата увеличивает его эффективность [52, 53], поэтому накопление препарата в таких местах локализации гельминтов, как кишечник, печень, легкие, кожа и т. д., может улучшить терапию гельминтозов, трудно поддающихся лечению. Поскольку некоторые наночастицы могут быть «закрыты» другими, два действующих вещества могут нести наногибридную структуру [44, 80]. Это позволит использовать различные комбинации антигельминтных средств, обладающих синергическим действием, с помощью наносителей или использовать лекарственно-фитохимические ассоциации для преодоления антигельминтной резистентности и пролонгации действия препаратов.

Стоит отметить, что наряду с положительными эффектами использования нанотехнологий, есть и побочные. В некоторых случаях вызывает озабоченность наложение терапевтических и токсических эффектов, особенно у тех наночастиц, которые стимулируют окислительные реакции. Предполагается, что токсичность обратно пропорциональна размеру частиц для одного и того же вещества [17]. Поскольку некоторые из этих частиц еще



не изучены в качестве антигельминтных наночастиц, то следует проводить стандартные исследования токсикологических свойств. Кроме того, наночастицы могут оказывать специфическое воздействие на воду, почву и т. д. и представлять угрозу животным, растениям и даже людям. Поэтому экологическая безопасность использования наночастиц должна привлекать больше внимания.

### Заключение

За последние несколько лет нанотехнологии чрезвычайно способствовали развитию фармакотерапии как в медицине, так и ветеринарии. Однако, применение нанотехнологий в антигельминтной терапии только начинается. С экономической точки зрения любая модификация препарата приводит к повышению стоимости конечного продукта. Однако, необходимо учитывать неявную экономию в результате сохранения или даже повышения эффективности антигельминтных препаратов.

Антигельминтная резистентность является главной проблемой, которую необходимо решить с помощью новых улучшенных антигельминтных составов.

### Список источников

1. Алексеев К. В., Грицкова И. А., Кедик С. А. Полимеры для фармацевтической технологии. М., 2011. 512 с.
2. Алексеев К. В., Тихонова Н. В., Блынская Е. В., Карбушева Е. Ю., Турчинская К. Г., Михеева А. С., Алексеев В. К., Уваров Н. А. Технологии повышения биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ // Вестник новых медицинских технологий. 2012. № 4. С. 43-47.
3. Архипов И. А. Биополимерные технологии создания противопаразитарных препаратов // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН. 2001. Вып. 1. С. 14-16.
4. Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Варламова А. И., Мусаев М. Б., Поляков Н. Э., Чистяченко Ю. С., Садов К. М., Халиков М. С. Супрамолекулярные комплексы антигельминтных бензимидазольных препаратов. Получение и свойства. Монография. М.: Новые авторы, 2017. 90 с.
5. Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Поляков Н. Э., Мусаев М. Б., Варламова А. И. и др. Применение нано- и механохимической технологии и адресной доставки для разработки инновационных антигельминтных препаратов // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: матер. докл. Междунар. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН. 2016. Вып. 17. С. 30-36.
6. Бабкин В. А. Биомасса лиственницы от химического состава до инновационных продуктов. Монография. М.: Изд-во СО РАН, 2011. 231 с.
7. Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С. Новые направления в создании инновационных противопаразитарных препаратов // «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями»: матер. докл. Междунар. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. РАН. 2020. Вып. 21. С. 72-80.
8. Грицкова И. А., Кедок С. А., Януль Н. А. Полимеры в технологии лекарственных препаратов. Монография. М., 2002. 167 с.
9. Лагерева Е. В., Абрамов В. Е., Мусаев М. Б., Халиков С. С. Эффективность супрамолекулярного комплекса на основе албендазола и триклабендазола при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного тракта овец // Российский паразитологический журнал. 2019. Т. 13, № 2. С. 82-88.
10. Медведева Е. Н., Бабкин В. А., Макаренко О. А. и др. Получение высокоочищенного арабиногалактана лиственницы и исследование его иммуномодулирующих свойств // Химия растительного сырья. 2004. № 4. С. 17-23.
11. Метелева Е. С., Душкин А. В., Толстикова Т. Г. и др. Механохимическое получение и фармакологическая активность водорастворимых межмолекулярных комплексов арабиногалактана и лекарственных веществ // Химия и медицина: VI Всерос. науч. сем. Уфа, 2007. С. 189-190.
12. Селютин О. Ю., Апанасенко И. Е., Поляков Н. Э. Исследование мембраномодифицирующей активности глицирризиновой кислоты // Известия Академии наук. Серия химическая. 2015. № 7. С. 1555-1559.
13. Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Метелева Е. С., Поляков Н. Э., Архипов И. А., Варламова А. И., Гламаздин И. И., Данилевская Н. В. Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе полисахаридами // Химия в интересах устойчивого развития. 2015. Т. 23, № 5. С. 567-577.
14. Abulaihaiti M., Wu X.-W., Qiao L., et al. Efficacy of albendazole-chitosan microsphere-based treatment for alveolar echinococcosis in mice. PLoS Negl. Trop. Dis. 2015; 9(9): e0003950.

15. Ahmadpour E., Godrati-Azar Z., Spotin A., et al. Nanostructured lipid carriers of ivermectin as a novel drug delivery system in hydatidosis. *Parasit. Vectors* 2019; 12(1): 469.
16. Ali M., Afzal M., Verma M., et al. Therapeutic efficacy of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles encapsulated ivermectin (nano-ivermectin) against *Brugian filariasis* in experimental rodent model. *Parasitol. Res.* 2014; 113(2): 681-691.
17. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K., Abdollahi M. Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iran. Biomed. J.* 2016; 20(1): 1-11.
18. Bai D. P., Lin X. Y., Huang Y. F., Zhang X. F. Theranostics aspects of various nanoparticles in veterinary medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(11): 3299.
19. Bartley D. J., Devin L., Nath M., Morrison A. A. Selection and characterisation of monepantel resistance in *Teladorsagia circumcincta* isolates. *Int. J. Parasitol. Drugs. Drug Resist.* 2015; 5(2): 69-76.
20. Beesley N. J., Williams D. J., Paterson S., Hodgkinson J. *Fasciola hepatica* demonstrates high levels of genetic diversity, a lack of population structure and high gene flow: Possible implications for drug resistance. *Int. J. Parasitol.* 2017; 47(1): 11-20.
21. Belicova A., Ebringer L., Krajcovic J., et al. Antimutagenic effect of heteroxilans, arabinogalactans, pectins and mannans in the euglena assay. *World J. of Microbiol. and Biotechnology.* 2001; 17 (3): 293-299.
22. Biju S. S., Talegaonkar S., Misra P. R., Khar R. K. Vesicular systems: An overview. *Indian J. Pharm. Sci.* 2006; 68 (2): 141-153.
23. Boray J. C. Liver fluke disease in sheep and cattle. Australia: Agfact - NSW Agriculture. 1993; p. 16.
24. Boray J. C., Jackson R., Strong M. B. Chemoprophylaxis of fascioliasis with triclabendazole. *NZ Vet. J.* 1985; 33(11): 182-185.
25. Buss Baiak B., Lehnen C., Abdallah da Rocha R. Anthelmintic resistance in cattle: A systematic review and meta-analysis. *Livest. Sci.* 2018; 217: 127-135.
26. Castro S. G., Sanchez Bruni S. F., Urbizu L. P., et al. Enhanced dissolution and systemic availability of albendazole formulated as solid dispersions. *Pharm. Dev. Technol.* 2013; 18(2): 434-442.
27. Chintalwar G., Jain A., Sipahimalani A., et al. An immunologically active arabinogalactan from *Tinospora cordifolia*. *Phytochemistry.* 1999; 52 (6): 1089-1093.
28. Cioli D., Pica-Mattocchia L. Praziquantel. *Parasitol Res* 2003; 90(Suppl. 1): S3-9.
29. de Aquino Mesquita M., E. Silva Júnior J. B., Panassol A. M., et al. Anthelmintic activity of *Eucalyptus staigeriana* encapsulated oil on sheep gastrointestinal nematodes. *Parasitol. Res.* 2013; 112(9): 3161-3165.
30. Devarakonda B., Hill R. A., Liebenberg W., Brits M., de Villiers M. M. Comparison of the aqueous solubilization of practically insoluble niclosamide by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* 2005; 304(1-2): 193-209.
31. DiMasi J. A., Grabowski H. G., Hansen R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J Health Econ* 2016; 47: 20-33.
32. Dorostkar R., Ghalavand M., Nazarizadeh A., Tat M., Hasemzadeh M. Anthelmintic effects of zinc oxide and iron oxide nanoparticles against *Toxocara vitulorum*. *Int. Nano Lett.* 2017; 7: 157.
33. Eid R. K., Ashour D. S., Essa E. A., et al. Chitosan coated nanostructured lipid carriers for enhanced in vivo efficacy of albendazole against *Trichinella spiralis*. *Carbohydr. Polym.* 2020; 232: 115826.
34. Esteban J. G., González C., Bargues M. D., et al. High fascioliasis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru. *Trop. Med. Int. Health* 2002; 7(4): 339-348.
35. Farhadi M., Haniloo A., Rostamizadeh K., Faghihzadeh S. Efficiency of flubendazole-loaded mPEG-PCL nanoparticles: A promising formulation against the protozoa and cysts of *Echinococcus granulosus*. *Acta. Trop.* 2018; 187: 190-200.
36. Fernández L., Sigal E., Otero L., Silber J., Santo M. Solubility improvement of an anthelmintic benzimidazole carbamate by association with dendrimers. *Braz. J. Chem. Eng.* 2011; 28: 679-689.
37. Fox N. J., Marion G., Davidson R. S., White P. C., Hutchings M. R. Live stock helminths in a changing climate: Approaches and restrictions to meaningful predictions. *Animals (Basel)* 2012; 2(1): 93-107.
38. Frezza T. F., Gremião M. P., Zanotti-Magalhães E. M., Magalhães L. A., de Souza A. L., Allegretti S. M. Liposomal-praziquantel: Efficacy against *Schistosoma mansoni* in a preclinical assay. *Acta Trop.* 2013; 128(1): 70-75.
39. Fulop V., Jakab G., Bozo T., et al. Study on the dissolution improvement of albendazole using reconstitutable dry nanosuspension formulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018; 123: 70-78.

40. Furtado L. F. V., Medeiros C. D. S., Zuccherato L. W., et al. First identification of the benzimidazole resistance-associated F200Y SNP in the beta-tubulin gene in *Ascaris lumbricoides*. PLoS One. 2019; 14(10): e0224108.
41. Gamboa G. V., Palma S. D., Lifschitz A., et al. Ivermectin-loaded lipid nanocapsules: toward the development of a new antiparasitic delivery system for veterinary applications. Parasitol. Res. 2016; 115(5): 1945-1953.
42. Geurden T., Chartier C., Fanke J., et al. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. Int J Parasitol Drugs Drug Resist 2015; 5(3): 163-171.
43. Graebin C. S. The pharmacological activities of glycyrrhizinic acid ("Glycyrrhizin") and glycyrrhetic acid. In: J. M. Merillon, K. Ramawat. Sweeteners. Reference series in Phytochemistry. Springer, Cham, 2016.
44. Huang F., You M., Chen T., Zhu G., Liang H., Tan W. Self-assembled hybrid nanoparticles for targeted co-delivery of two drugs into cancer cells. Chem. Commun. (Camb.) 2014; 50(23): 3103-3105.
45. Jimenez Castro P. D., Howell S. B., Schaefer J. J., Avramenko R. W., Gilleard J. S., Kaplan R. M. Multiple drug resistance in the canine hookworm *Ancylostoma caninum*: an emerging threat? Parasit. Vectors. 2019; 12(1): 576.
46. Kalaiselvan R., Mohanta G. P., Manna P. K., Manavalan R. Studies on mechanism of enhanced dissolution of albendazole solid dispersions with crystalline carriers. Ind. J. of Pharm. Sci. 2006; 9: 599-607.
47. Kelley J. M., Elliott T. P., Beddoe T., Anderson G., Skuce P., Spithill T. W. Current threat of triclobandazole resistance in *Fasciola hepatica*. Trends Parasitol. 2016; 32(6): 458-469.
48. Khalikov S. S., Lokshin B. V., Ilyin M. M., Varlamova A. I., Musaev M. B., Arkhipov I. A. Methods for obtaining solid dispersions of drugs and their properties. Russian Chemical Bulletin. 2019; 68 (10): 1924-1932.
49. Khan Y. A., Singh B. R., Ullah R., Shoeb M., Naqvi A. H., Abidi S. M. Anthelmintic effect of biocompatible zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) on *Gigantocotyle explanatum*, a neglected parasite of indian water buffalo. PLoS One. 2015; 10(7): e0133086.
50. Kornievskaya V. S., Kruppa A. I., Leshina T. V. NMR and photo-CIDNP investigations of the glycyrrhizinic acid micelles influence on solubilized molecules. J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2008; 60: 123-130.
51. Lanusse C., Canton C., Virkel G., Alvarez L., Costa-Junior L., Lifschitz A. Strategies to optimize the efficacy of anthelmintic drugs in ruminants. Trends. Parasitol. 2018; 34(8): 664-682.
52. Leathwick D. M., Miller C. M. Efficacy of oral, injectable and pour-on formulations of moxidectin against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand. Vet. Parasitol. 2013; 191(3-4): 293-300.
53. Leathwick D. M., Miller C. M., Sauermaann C. W., et al. The efficacy and plasma profiles of abamectin plus levamisole combination anthelmintics administered as oral and pour-on formulations to cattle. Vet. Parasitol. 2016; 227: 85-92.
54. Lifschitz A., Sallovitz J., Imperiale F., et al. Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. Vet. Parasitol. 2004; 119(2-3): 247-257.
55. Meteleva E., Chistyachenko Y., Suntsova L., et al. Disodium salt of glycyrrhizic acid – A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. J. Drug Deliv. Sci. Tec. 2019; 50: 66-77.
56. Moll L., Gaasenbeek C. P., Vellema P., Borgsteede F. H. Resistance of *Fasciola hepatica* against triclobandazole in cattle and sheep in The Netherlands. Vet. Parasitol. 2000; 91(1-2): 153-158.
57. Muller R. H., Gohla S., Keck C. M. State of the art of nanocrystals-special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery. Europ. J. Pharm. Biopharm. 2011; 78: 1-9.
58. Muller R. H., Mader K., Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – are view of the state of the art. Europ. J. Pharm. Biopharm. 2000; 50 (1): 161-167.
59. Ômura S., Crump A. The life and times of ivermectin – A success story. Nat. Rev. Microbiol. 2004; 2(12): 984-989.
60. Pensel P. E., Castro S., Allemandi D., Bruni S. S., Palma S. D., Elissondo M. C. Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy of albendazole formulated as solid dispersions in experimental cystic echinococcosis. Vet. Parasitol. 2014; 203(1-2): 80-86.
61. Real D., Hoffmann S., Leonardi D., Salomon C., Goycoolea F. M. Chitosan-based nanodelivery systems applied to the development of novel triclobandazole formulations. PLoS One 2018; 13(12): e0207625.
62. Rehman A., Ullah R., Uddin I., Zia I., Rehman L., Abidi S. M. A. In vitro anthelmintic effect of biologically synthesized silver nanoparticles on liver amphistome, *Gigantocotyle explanatum*. Exp. Parasitol. 2019; 198: 95-104.

63. *Ribeiro W. L., Macedo I. T., dos Santos J. M., et al.* Activity of chitosan encapsulated *Eucalyptus staigeriana* essential oil on *Haemonchus contortus*. *Exp. Parasitol.* 2013; 135(1): 24-29.
64. *Sakamoto S., Nakahara H., Uto T., Shoyama Y.* Investigation of interfacial behavior of glycyrrhizin with a lipid raft model via a Langmuir monolayer study. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2013; 1828: 1271-1283.
65. *Sanabria R.* Nanotechnological improvement of veterinary anthelmintics. *Pharm. Nanotech.* 2021; 9: 5-14.
66. *Scott I., Pomroy W. E., Kenyon P. R., Smith G., Adlington B., Moss A.* Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet Parasitol* 2013; 198(1-2): 166-171.
67. *Selutina O. Yu., Polyakov N. E., Korneev D. V., Zaitsev B. N.* Influence of glycyrrhizin on permeability and elasticity of cell membrane: perspectives for drugs delivery. *Drug Delivery.* 2016; 23 (3): 848-855.
68. *Starkloff W. J., Bucala V., Palma S. D., Gonzalez N. L. Vidal.* Design and in vitro characterization of ivermectin nanocrystals liquid formulation based on a top-down approach. *Pharm. Dev. Technol.* 2016; 22 (6): 809-817.
69. *Sun Y., Chen D., Pan Y., et al.* Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. 2019; 26(1): 1206-1221.
70. *Szymanski P., Markowicz M., Mikiciuk-Olasik E.* Nanotechnology in pharmaceutical and biomedical applications: Dendrimers. *Nano.* 2011; 06: 509-539.
71. *Thornton P. K.* Livestock production: Recent trends, future prospects. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2010; 365(1554): 2853-2867.
72. *Van Eerdenbrugh B., Van den Mooter G., Augustijns P.* Top-down production of drug nanocrystals: nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products. *Int. J. Pharm.* 2008; 364: 64-75.
73. *Vemuri S., Rhodes C. T.* Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: A review. *Pharm Acta Helv.* 1995; 70(2): 95-111.
74. *Vinarov Z., Gancheva G., Katev V., Tcholakova S. S.* Albendazole solution formulation via vesicle-to-micelle transition of phospholipid-surfactant aggregates. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2018; 44(7): 1130-1138.
75. *Wen H., New R. R., Muhamet M., et al.* Pharmacology and efficacy of liposome-entrapped albendazole in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of co-administration with cimetidine. *Parasitology.* 1996; 113(Pt 2): 111-121.
76. *Xie S., Pan B., Shi B., et al.* Solid lipid nanoparticle suspension enhanced the therapeutic efficacy of praziquantel against tapeworm. *Int. J. Nanomedicine.* 2011; 6: 2367-2374.
77. *Yadav H., Almokdad A., Shaluf S., Debe M.* Polymer-based nanomaterials for drug-delivery carriers. In: Shyam S. Mohapatra, S. R., Thomas S., eds. *Nanocarriers for drug delivery.* Amsterdam: Elsevier 2018; pp. 531-556.
78. *Yanghuan Y., Zhang X., Zhang T., Wang H., Wu B.* Design and evaluation of injectable niclosamide nanocrystals prepared by wet media milling technique. *J. Drug Del. Ind. Pharm.* 2014; 41 (9): 1416-1424.
79. *Youssef F. S., El-Banna H. A., Elzorba H. Y., Galal A. M.* Application of some nanoparticles in the field of veterinary medicine. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 2019; 7(1): 78-93.
80. *Zhang L., Radovic-Moreno A. F., Alexis F., et al.* Co-delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs from nanoparticle-aptamer bio conjugates. *Chem. Med. Chem* 2007; 2(9): 1268-1271.
81. *Zmansuri S., Kesharwani P., Tekade R. K., Jain N. K.* Lyophilized mucoadhesive-dendrimer enclosed matrix tablet for extended oral delivery of albendazole. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016; 102: 202-213.

Статья поступила в редакцию 04.12.2021; принята к публикации 15.04.2022

Об авторах:

**Варламова Анастасия Ивановна**, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0001-8364-5055, arsphoeb@mail.ru

**Архипов Иван Алексеевич**, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-5165-0706, arkipovhelm@mail.ru

**Халиков Салават Самадович**, Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (Москва, ул. Вавилова, 28), Москва, Россия, доктор технических наук, ORCID ID: 0000-0002-4736-5934, salavatkhaliqov@mail.ru

**Арисов Михаил Владимирович**, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, доктор ветеринарных наук, профессор РАН, ORCID ID: 0000-0002-2103-8468, director@vniigis.ru

Вклад соавторов:

**Варламова Анастасия Ивановна** – обзор публикаций по проблеме, перевод иностранных источников литературы.

**Архипов Иван Алексеевич** – критический анализ публикаций по проблеме, формирование выводов.

**Халиков Салават Самадович** – обзор и критический анализ публикаций по проблеме.

**Арисов Михаил Владимирович** – обзор, анализ и интерпретация полученных данных, формирование выводов.

*Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.*

## References

1. Alekseev K. V., Gritskova I. A., Kedik S. A. Polymers for pharmaceutical technology. Moscow, 2011; 512. (In Russ.)
2. Alekseev K. V., Tikhonova N. V., Blynskaya E. V., Karbusheva E. Yu., Turchinskaya K. G., Mikhееva A. S., Alekseev V. K., Uvarov N. A. Technologies increasing the biological and pharmaceutical availability of medicinal substances. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Bulletin of new medical technologies*. 2012; 4: 43-47. (In Russ.)
3. Arkhipov I. A. Biopolymer technologies for the creation of antiparasitic drugs. «*Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami: materialy dokladov Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN = «Theory and practice of parasitic disease control»: materials of reports of the International Scientific Conference of the All-Russian Society of Helminthologists of RAS*. 2001; 2: 14-16. (In Russ.)
4. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Varlamova A. I., Musaev M. B., Polyakov N. E., Chistyachenko Yu. S., Sadov K. M., Khalikov M. S. Supramolecular complexes of anthelmintic benzimidazole preparations. Getting and properties. Monograph. Moscow, New authors, 2017; 90. (In Russ.)
5. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Polyakov N. E., Musaev M. B., Varlamova A. I., et al. Application of nano- and mechanochemical technology and targeted delivery for development of innovative anthelmintic drugs. «*Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami: materialy dokladov Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN = «Theory and practice of parasitic disease control»: materials of reports of the International Scientific Conference of the All-Russian Society of Helminthologists of RAS*. 2016; 17: 30-36. (In Russ.)
6. Babkin V. A. Larch biomass from chemical composition to innovative products. Monograph. Moscow, Izd-vo SO RAN, 2011; 231. (In Russ.)
7. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Khalikov S. S. New directions in the creation of innovative antiparasitic drugs. «*Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami: materialy dokladov Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii Vserossiyskogo obshchestva gel'mintologov RAN = «Theory and practice of parasitic disease control»: materials of reports of the International Scientific Conference of the All-Russian Society of Helminthologists of RAS*. 2020; 21: 72-80. (In Russ.)
8. Gritskova I. A., Kedok S. A., Yanul N. A. Polymers in drug technology. Monograph. Moscow, 2002; 167. (In Russ.)
9. Lagereva E. V., Abramov V. E., Musaev M. B., Khalikov S. S. Efficacy of supramolecular complex based on albendazole and triclabendazole against fasciolosis and gastro-intestinal nematodosis of sheep. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 82-88. (In Russ.) DOI: 10.31016/1998-8435-2019-13-2-82-88.
10. Medvedeva E. N., Babkin V. A., Makarenko O. A. et al. Obtaining high-purity larch arabinogalactan and studying its immunomodulatory properties. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Materials*. 2004; 4: 17-23. (In Russ.)
11. Meteleva E. S., Dushkin A. V., Tolstikova T. G., et al. Mechanochemical preparation and pharmacological activity of water-soluble intermolecular complexes of arabinogalactan and medicinal substances. *Khimiya i meditsina: VI Vserossiyskiy nauchnyy seminar = Chemistry and Medicine: VI All-Russian Scientific Seminar*. Ufa, 2007; 189-190. (In Russ.)
12. Selyutina O. Yu., Apanasenko I. E., Polyakov N. E. Study of the membrane-modifying activity of glycyrrhizic acid. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya = Proceedings of the Academy of Sciences. Chemical series*. 2015; 7: 1555-1559. (In Russ.)
13. Khalikov S. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V., Meteleva E. S., Polyakov N. E., Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Glamazdin I. I., Danilevskaya N. V. Creation of anthelmintic preparations of increased effectiveness based on intermolecular complexes of active substances with water-soluble polymers, including polysaccharides. *Chemistry for*

- Sustainable Development*. 2015; 23 (5): 567-577. (In Russ.)
14. Abulaihaiti M., Wu X.-W., Qiao L., et al. Efficacy of albendazole-chitosan microsphere-based treatment for alveolar echinococcosis in mice. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9 (9): e0003950.
  15. Ahmadpour E., Godrati-Azar Z., Spotin A., et al. Nanostructured lipid carriers of ivermectin as a novel drug delivery system in hydatidosis. *Parasit. Vectors*. 2019; 12 (1): 469.
  16. Ali M., Afzal M., Verma M., et al. Therapeutic efficacy of poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles encapsulated ivermectin (nano-ivermectin) against *Brugian filariasis* in experimental rodent model. *Parasitol. Res.* 2014; 113 (2): 681-691.
  17. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K., Abdollahi M. Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iran. Biomed. J.* 2016; 20 (1): 1-11.
  18. Bai D. P., Lin X. Y., Huang Y. F., Zhang X. F. Theranostics aspects of various nanoparticles in veterinary medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (11): 3299.
  19. Bartley D. J., Devin L., Nath M., Morrison A. A. Selection and characterisation of monepantel resistance in *Teladorsagia circumcincta* isolates. *Int. J. Parasitol. Drugs. Drug Resist.* 2015; 5 (2): 69-76.
  20. Beesley N. J., Williams D. J., Paterson S., Hodgkinson J. *Fasciola hepatica* demonstrates high levels of genetic diversity, a lack of population structure and high gene flow: Possible implications for drug resistance. *Int. J. Parasitol.* 2017; 47 (1): 11-20.
  21. Belicova A., Ebringer L., Krajcovic J., et al. Antimutagenic effect of heteroxilans, arabinogalactans, pectins and mannans in the euglena assay. *World J. of Microbiol. and Biotechnology*. 2001; 17 (3): 293-299.
  22. Biju S. S., Talegaonkar S., Misra P. R., Khar R. K. Vesicular systems: An overview. *Indian J. Pharm. Sci.* 2006; 68 (2): 141-153.
  23. Boray J. C. Liver fluke disease in sheep and cattle. Australia, Agfact – NSW Agriculture. 1993; p. 16.
  24. Boray J. C., Jackson R., Strong M. B. Chemoprophylaxis of fascioliasis with triclabendazole. *NZ Vet. J.* 1985; 33(11): 182-185.
  25. Buss Baiak B., Lehnen C., Abdallah da Rocha R. Anthelmintic resistance in cattle: A systematic review and meta-analysis. *Livest. Sci.* 2018; 217: 127-135.
  26. Castro S. G., Sanchez Bruni S. F., Urbizu L. P., et al. Enhanced dissolution and systemic availability of albendazole formulated as solid dispersions. *Pharm. Dev. Technol.* 2013; 18(2): 434-442.
  27. Chintalwar G., Jain A., Sipahimalani A., et al. An immunologically active arabinogalactan from *Tinospora cordifolia*. *Phytochemistry*. 1999; 52 (6): 1089-1093.
  28. Cioli D., Pica-Mattocchia L. Praziquantel. *Parasitol Res.* 2003; 90(Suppl. 1): S3-9.
  29. de Aquino Mesquita M., E. Silva Júnior J. B., Panassol A. M., et al. Anthelmintic activity of *Eucalyptus staigeriana* encapsulated oil on sheep gastrointestinal nematodes. *Parasitol. Res.* 2013; 112(9): 3161-3165.
  30. Devarakonda B., Hill R. A., Liebenberg W., Brits M., de Villiers M. M. Comparison of the aqueous solubilization of practically insoluble niclosamide by polyamidoamine (PAMAM) dendrimers and cyclodextrins. *Int. J. Pharm.* 2005; 304(1-2): 193-209.
  31. DiMasi J. A., Grabowski H. G., Hansen R. W. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *J. Health Econ.* 2016; 47: 20-33.
  32. Dorostkar R., Ghalavand M., Nazarizadeh A., Tat M., Hasemzadeh M. Anthelmintic effects of zinc oxide and iron oxide nanoparticles against *Toxocara vitulorum*. *Int. Nano Lett.* 2017; 7: 157.
  33. Eid R. K., Ashour D. S., Essa E. A., et al. Chitosan coated nanostructured lipid carriers for enhanced in vivo efficacy of albendazole against *Trichinella spiralis*. *Carbohydr. Polym.* 2020; 232: 115826.
  34. Esteban J. G., González C., Bargues M. D., et al. High fascioliasis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru. *Trop. Med. Int. Health.* 2002; 7(4): 339-348.
  35. Farhadi M., Haniloo A., Rostamizadeh K., Faghihzadeh S. Efficiency of flubendazole-loaded mPEG-PCL nanoparticles: A promising formulation against the protozoa and cysts of *Echinococcus granulosus*. *Acta. Trop.* 2018; 187: 190-200.
  36. Fernández L., Sigal E., Otero L., Silber J., Santo M. Solubility improvement of an anthelmintic benzimidazole carbamate by association with dendrimers. *Braz. J. Chem. Eng.* 2011; 28: 679-689.
  37. Fox N. J., Marion G., Davidson R. S., White P. C., Hutchings M. R. Live stock helminths in a changing climate: Approaches and restrictions to meaningful predictions. *Animals (Basel)*. 2012; 2(1): 93-107.

38. Frezza T. F., Gremião M. P., Zanotti-Magalhães E. M., Magalhães L. A., de Souza A. L., Allegretti S. M. Liposomal-praziquantel: Efficacy against *Schistosoma mansoni* in a preclinical assay. *Acta Trop.* 2013; 128(1): 70-75.
39. Fulop V., Jakab G., Bozo T., et al. Study on the dissolution improvement of albendazole using reconstitutable dry nanosuspension formulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018; 123: 70-78.
40. Furtado L. F. V., Medeiros C. D. S., Zuccherato L. W., et al. First identification of the benzimidazole resistance-associated F200Y SNP in the beta-tubulin gene in *Ascaris lumbricoides*. *PLoS One.* 2019; 14(10): e0224108.
41. Gamboa G. V., Palma S. D., Lifschitz A., et al. Ivermectin-loaded lipid nanocapsules: toward the development of a new antiparasitic delivery system for veterinary applications. *Parasitol. Res.* 2016; 115(5): 1945-1953.
42. Geurden T., Chartier C., Fanke J., et al. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. *Int. J. Parasitol. Drugs Drug Resist.* 2015; 5(3): 163-171.
43. Graebin C. S. The pharmacological activities of glycyrrhizinic acid ("Glycyrrhizin") and glycyrrhetic acid. In: J. M. Merillon, K. Ramawat. Sweeteners. Reference series in Phytochemistry. Springer, Cham, 2016.
44. Huang F., You M., Chen T., Zhu G., Liang H., Tan W. Self-assembled hybrid nanoparticles for targeted co-delivery of two drugs into cancer cells. *Chem. Commun. (Camb.)* 2014; 50(23): 3103-3105.
45. Jimenez Castro P. D., Howell S. B., Schaefer J. J., Avramenko R. W., Gilleard J. S., Kaplan R. M. Multiple drug resistance in the canine hookworm *Ancylostoma caninum*: an emerging threat? *Parasit. Vectors.* 2019; 12(1): 576.
46. Kalaiselvan R., Mohanta G. P., Manna P. K., Manavalan R. Studies on mechanism of enhanced dissolution of albendazole solid dispersions with crystalline carriers. *Ind. J. of Pharm. Sci.* 2006; 9: 599-607.
47. Kelley J. M., Elliott T. P., Beddoe T., Anderson G., Skuce P., Spithill T. W. Current threat of triclobandazole resistance in *Fasciola hepatica*. *Trends Parasitol.* 2016; 32(6): 458-469.
48. Khalikov S. S., Lokshin B. V., Ilyin M. M., Varlamova A. I., Musaev M. B., Arkhipov I. A. Methods for obtaining solid dispersions of drugs and their properties. *Russian Chemical Bulletin.* 2019; 68 (10): 1924-1932.
49. Khan Y. A., Singh B. R., Ullah R., Shoeb M., Naqvi A. H., Abidi S. M. Anthelmintic effect of biocompatible zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) on *Gigantocotyle explanatum*, a neglected parasite of indian water buffalo. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0133086.
50. Kornievskaya V. S., Kruppa A. I., Leshina T. V. NMR and photo-CIDNP investigations of the glycyrrhizinic acid micelles influence on solubilized molecules. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2008; 60: 123-130.
51. Lanusse C., Canton C., Virkel G., Alvarez L., Costa-Junior L., Lifschitz A. Strategies to optimize the efficacy of anthelmintic drugs in ruminants. *Trends. Parasitol.* 2018; 34(8): 664-682.
52. Leathwick D. M., Miller C. M. Efficacy of oral, injectable and pour-on formulations of moxidectin against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand. *Vet. Parasitol.* 2013; 191(3-4): 293-300.
53. Leathwick D. M., Miller C. M., Sauermaun C. W., et al. The efficacy and plasma profiles of abamectin plus levamisole combination anthelmintics administered as oral and pour-on formulations to cattle. *Vet. Parasitol.* 2016; 227: 85-92.
54. Lifschitz A., Sallovitz J., Imperiale F., et al. Pharmacokinetic evaluation of four ivermectin generic formulations in calves. *Vet. Parasitol.* 2004; 119(2-3): 247-257.
55. Meteleva E., Chistyachenko Y., Suntsova L., et al. Disodium salt of glycyrrhizic acid - A novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. *J. Drug Deliv. Sci. Tec.* 2019; 50: 66-77.
56. Moll L., Gaasenbeek C. P., Vellema P., Borgsteede F. H. Resistance of *Fasciola hepatica* against triclobandazole in cattle and sheep in The Netherlands. *Vet. Parasitol.* 2000; 91(1-2): 153-158.
57. Muller R. H., Gohla S., Keck C. M. State of the art of nanocrystals-special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* 2011; 78: 1-9.
58. Muller R. H., Mader K., Gohla S. Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery – are view of the state of the art. *Europ. J. Pharm. Biopharm.* 2000; 50 (1): 161-167.
59. Ōmura S., Crump A. The life and times of ivermectin – A success story. *Nat. Rev. Microbiol.* 2004; 2(12): 984-989.
60. Pensel P. E., Castro S., Allemandi D., Bruni S. S., Palma S. D., Elissondo M. C. Enhanced chemoprophylactic and clinical efficacy of

- albendazole formulated as solid dispersions in experimental cystic echinococcosis. *Vet. Parasitol.* 2014; 203(1-2): 80-86.
61. Real D., Hoffmann S., Leonardi D., Salomon C., Goycoolea F. M. Chitosan-based nanodelivery systems applied to the development of novel triclabendazole formulations. *PLoS One.* 2018; 13(12): e0207625.
  62. Rehman A., Ullah R., Uddin I., Zia I., Rehman L., Abidi S. M. A. In vitro anthelmintic effect of biologically synthesized silver nanoparticles on liver amphistome, *Gigantocotyle explanatum*. *Exp. Parasitol.* 2019; 198: 95-104.
  63. Ribeiro W. L., Macedo I. T., dos Santos J. M., et al. Activity of chitosan encapsulated *Eucalyptus staigeriana* essential oil on *Haemonchus contortus*. *Exp. Parasitol.* 2013; 135(1): 24-29.
  64. Sakamoto S., Nakahara H., Uto T., Shoyama Y. Investigation of interfacial behavior of glycyrrhizin with a lipid raft model via a Langmuir monolayer study. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2013; 1828: 1271-1283.
  65. Sanabria R. Nanotechnological improvement of veterinary anthelmintics. *Pharm. Nanotech.* 2021; 9: 5-14.
  66. Scott I., Pomroy W. E., Kenyon P. R., Smith G., Adlington B., Moss A. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet Parasitol.* 2013; 198(1-2): 166-171.
  67. Selutina O. Yu., Polyakov N. E., Korneev D. V., Zaitsev B. N. Influence of glycyrrhizin on permeability and elasticity of cell membrane: perspectives for drugs delivery. *Drug Delivery.* 2016; 23 (3): 848-855.
  68. Starkloff W. J., Bucala V., Palma S. D., Gonzalez N. L. Vidal. Design and in vitro characterization of ivermectin nanocrystals liquid formulation based on a top-down approach. *Pharm. Dev. Technol.* 2016; 22 (6): 809-817.
  69. Sun Y., Chen D., Pan Y., et al. Nanoparticles for antiparasitic drug delivery. 2019; 26(1): 1206-1221.
  70. Szymanski P., Markowicz M., Mikiciuk-Olasik E. Nanotechnology in pharmaceutical and biomedical applications: Dendrimers. *Nano.* 2011; 06: 509-539.
  71. Thornton PK. Livestock production: Recent trends, future prospects. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2010; 365(1554): 2853-2867.
  72. Van Eerdenbrugh B., Van den Mooter G., Augustijns P. Top-down production of drug nanocrystals: nanosuspension stabilization, miniaturization and transformation into solid products. *Int. J. Pharm.* 2008; 364. 64-75.
  73. Vemuri S., Rhodes C. T. Preparation and characterization of liposomes as therapeutic delivery systems: A review. *Pharm Acta Helv.* 1995; 70(2): 95-111.
  74. Vinarov Z., Gancheva G., Katev V., Tcholakova S. S. Albendazole solution formulation via vesicle-to-micelle transition of phospholipid-surfactant aggregates. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2018; 44(7): 1130-1138.
  75. Wen H., New R. R., Muhmut M., et al. Pharmacology and efficacy of liposome-entrapped albendazole in experimental secondary alveolar echinococcosis and effect of co-administration with cimetidine. *Parasitology.* 1996; 113(Pt 2): 111-121.
  76. Xie S., Pan B., Shi B., et al. Solid lipid nanoparticle suspension enhanced the therapeutic efficacy of praziquantel against tapeworm. *Int. J. Nanomedicine.* 2011; 6: 2367-2374.
  77. Yadav H., Almokdad A., Shaluf S., Debe M. Polymer-based nanomaterials for drug-delivery carriers. In: Shyam S. Mohapatra, S. R., Thomas S., eds. *Nanocarriers for drug delivery*. Amsterdam, Elsevier, 2018; pp. 531-556.
  78. Yanghuan Y., Zhang X., Zhang T., Wang H., Wu B. Design and evaluation of injectable niclosamide nanocrystals prepared by wet media milling technique. *J. Drug Del. Ind. Pharm.* 2014; 41 (9): 1416-1424.
  79. Youssef F. S., El-Banna H. A., Elzorba H. Y., Galal A. M. Application of some nanoparticles in the field of veterinary medicine. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 2019; 7(1): 78-93.
  80. Zhang L., Radovic-Moreno A. F., Alexis F., et al. Co-delivery of hydrophobic and hydrophilic drugs from nanoparticle-aptamer bio conjugates. *Chem. Med. Chem.* 2007; 2(9): 1268-1271.
  81. Zmansuri S., Kesharwani P., Tekade R. K., Jain N. K. Lyophilized mucoadhesive-dendrimer enclosed matrix tablet for extended oral delivery of albendazole. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2016; 102: 202-213.



The article was submitted 04.12.2021; accepted for publication 15.04.2022

*About the authors:*

**Varlamova Anastasiya I.**, PhD in Vet. Sc., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), ORCID ID: 0000-0001-8364-5055, arspheob@mail.ru

**Arkipov Ivan A.**, Dr. Vet. Sc., Professor, VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), ORCID ID: 0000-0001-5165-0706, arkipovhelm@mail.ru

**Khalikov Salavat S.**, Dr. Tech. Sc., INEOS RAS (28, Vavilova st., Moscow, Russia, 119991), ORCID ID: 0000-0002-4736-5934, salavatkhalikov@mail.ru

**Arisov Mikhail V.**, Dr. Vet. Sc., Professor, VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia), ORCID ID: 0000-0002-2103-8468, director@vniigis.ru

*Contribution of co-authors:*

**Varlamova Anastasiya I.** – review of literature data and publications, translation.

**Arkipov Ivan A.** – critical analysis of publications, formation of conclusions.

**Khalikov Salavat S.** – review and critical analysis of publications.

**Arisov Mikhail V.** – review, analysis and interpretation of the data obtained, the formation of conclusions.

*All authors have read and approved the final manuscript.*