

Научная статья

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-142-150>

Эффективность комплексных твердых дисперсий антигельминтиков при экспериментальном трихинеллезе

Анастасия Ивановна Варламова¹, Салават Самадович Халиков²,
Елизавета Сергеевна Метелева³, Вероника Ивановна Евсеенко⁴,
Марат Салаватович Халиков⁵, Иван Алексеевич Архипов⁶

^{1,5,6}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. Р. Коваленко Российской академии наук», Москва, Россия

^{2,5}Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук, Москва, Россия

^{3,4}Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

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

²salavathalikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

³mete@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6255-5381>

⁴evseenkov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0686-3099>

⁵marat.halikov.88@bk.ru <https://orcid.org/0000-0002-3014-7383>

⁶arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

Аннотация

Цель исследований – изучить влияние различных факторов технологии получения комплексных твердых дисперсий антигельминтиков с поливинилпирролидоном и экстрактом солодки на эффективность при экспериментальном трихинеллезе белых мышей.

Материалы и методы. Изучение нематодоцидной активности образцов комплексных твердых дисперсий на основе фенбендазола (ФБЗ), фенасала (ФНС) и празиквантела (ПЗК) с поливинилпирролидоном (ПВП) и экстрактом солодки (ЭС), полученных по механохимической технологии при разном соотношении компонентов и различной продолжительности механообработки проводили на 130 белых мышах, экспериментально зараженных *Trichinella spiralis* в двух опытах. На третьи сутки после заражения животных разделили на группы по 10 голов в каждой. Мышам опытных групп вводили в желудок образцы различных комплексных твердых дисперсий антигельминтиков в дозе 2 мг/кг по ДВ. В качестве базового препарата использовали субстанцию ФБЗ в дозе 2 мг/кг по ДВ. Животные контрольных групп препараты не получали. На четвертые сутки после введения опытных образцов животных убивали декапитацией и активность препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника; эффективность рассчитывали по типу «контрольный тест».

Результаты и обсуждение. Эффективность комплексных твердых дисперсий ФБЗ и ФНС с полимером ПВП была выше по сравнению с активностью комплексов с ЭС при одинаковой продолжительности механохимической обработки в валковой мельнице. С уменьшением продолжительности механохимической обработки с 24 ч до 5 ч активность ФБЗ снижалась с 67,05 до 37,77%, а при обработке в течение 1 ч эффективность комплекса ФБЗ : ФНС с ЭС оказалась практически на уровне базового препарата. Использование механохимической технологии получения твердой дисперсии ФБЗ : ФНС с ПВП позволяет повысить антигельминтную эффективность в 2,7 раза по сравнению с активностью субстанции ФБЗ, а с ЭС – в 2,2 раза. Отмечено, что комплексные твердые дисперсии ФБЗ с ПЗК обладают меньшей биологической активностью в сравнении с композициями ФБЗ с ФНС.



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

Ключевые слова: фенбендазол, фенасал, празиквантел, поливинилпирролидон, экстракт солодки, механохимическая обработка, твердая дисперсия, эффективность, белые мыши, *Trichinella spiralis*

Благодарности. Авторы выражают благодарность зав. лаборатории механохимии лекарственных веществ ИХТММ СО РАН, д.х.н. А. В. Душкину за консультативную помощь при планировании опытов по механохимической обработке, интерпретации полученных данных и критический анализ рукописи. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-26-20055).

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

Конфликт интересов отсутствует.

Для цитирования: Варламова А. И., Халиков С. С., Метелева Е. С., Евсеенко В. И., Халиков М. С., Архипов И. А. Эффективность комплексных твердых дисперсий антигельминтиков при экспериментальном трихинеллезе // Российский паразитологический журнал. 2023. Т. 17. № 1. С. 142–150.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-142-150>

© Варламова А. И., Халиков С. С., Метелева Е. С., Евсеенко В. И., Халиков М. С., Архипов И. А., 2023

Original article

The efficacy of complex solid dispersions of anthelmintics against experimental trichinellosis

Anastasiya I. Varlamova¹, Salavat S. Khalikov², Elizaveta S. Meteleva³,
Veronika I. Evseenko⁴, Marat S. Khalikov⁵, Ivan A. Arkhipov⁶

^{1,5,6}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” (VNIIP – FSC VIEV), Moscow, Russia

^{2,5}A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

^{3,4}Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry of Siberian Branch Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

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

²salavathalikov@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4736-5934>

³mete@ngs.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6255-5381>,

⁴evseenkov@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0686-3099>

⁵halikov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3014-7383>

⁶arkhipovhelm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5165-0706>

Abstract

The purpose of the research is to study the influence of various technological factors on obtaining of complex solid dispersions of anthelmintics with polyvinylpyrrolidone and licorice extract on anthelmintic efficacy in experimental trichinellosis of white mice.

Materials and methods. The study of the nematocidal activity of complex solid dispersions samples based on fenbendazole (FBZ), fenasal (FNS) and praziquantel (PZQ) with polyvinylpyrrolidone (PVP) and licorice extract (LE) obtained by mechanochemical technology at different ratios of components and different exposure times was carried out on 130 white mice experimentally infected with *Trichinella spiralis* in two experiments. On the 3rd day after infection, the animals were divided into experimental groups of 10 animals each. Samples of various complex solid dispersions of anthelmintics were administered intragastrically to the mice of the experimental groups at a dose of 2 mg/kg according to the active substance. FBZ substance was used as the basic drug at a dose of 2 mg/kg according to the active substance. Animals of the control groups did not receive the drugs. The animals were killed by decapitation on the 4th day after experimental drug samples administration, and the activity of the drugs was counted according to the results of helminthological necropsy of the intestine, the efficacy was calculated by the type of control test.

Results and discussion. The efficacy of complex solid dispersions of FBZ and FNS with PVP polymer was higher in comparison with the activity of complexes with LE at the same duration of mechanochemical treatment in a roller mill. The FBZ activity decreased from 67.05 to 37.77% with a decrease in the duration of mechanochemical treatment from 24 h to 5 h and the efficacy of the FBZ : FNS complex with LE turned out to be almost at the level of the basic drug when treated for 1 h. The use of mechanochemical technology for obtaining of a solid dispersion of FBZ : FNS with PVP for targeted delivery makes it possible to increase the anthelmintic efficacy by 2.7 times compared with the activity of the FBZ substance, and with LE by 2.2 times. It was noted that complex solid dispersions of PBZ with PZQ have lower biological activity in comparison with compositions of FBZ with FNS.

Keywords: fenbendazole, fenasal, praziquantel, polyvinylpyrrolidone, licorice extract, mechanochemical processing, solid dispersion, efficacy, white mice, *Trichinella spiralis*

Acknowledgements. The authors express their gratitude to Head of Laboratory of mechanochemistry of medicinal substances Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences Doctor of Chemical Sciences A. V. Dushkin for advisory assistance in planning experiments on mechanochemical treatment, interpretation of the obtained data and critical analysis of the manuscript. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant no. 22-26-20055).

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

There is no conflict of interests.

For citation: Varlamova A. I., Khalikov S. S., Meteleva E. S., Evseenko V. I., Khalikov M. S., Arkhipov I. A. The efficacy of complex solid dispersions of anthelmintics against experimental trichinellosis. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2023;17(1):142–150. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2023-17-1-142-150>

© Varlamova A. I., Khalikov S. S., Meteleva E. S., Evseenko V. I., Khalikov M. S., Arkhipov I. A., 2023

Введение

Паразитарные болезни животных, в том числе нематодозы, широко распространены и причиняют огромный экономический ущерб сельскому хозяйству вследствие падежа и значительного снижения продуктивности [9].

Для борьбы с гельминтозами жвачных животных наиболее часто применяют фенбендазол и его различные лекарственные формы, в связи с тем, что препарат в дозе 5 мг/кг по ДВ для овец и 7,5–10 мг/кг для крупного рогатого скота обладает высокой эффективностью против большинства видов нематод и безопасен для организма животных [1, 2, 13, 14]. Однако, фенбендазол имеет недостаток – плохую растворимость в воде и, как следствие, низкую абсорбцию в кишечнике и плохую биодоступность. Часть введенного препарата, не всасываясь в кишечнике, транзитом выделяется из организма с фекалиями [1]. В связи с этим, фенбендазол, как и другие препараты из класса бензимидазолкарбаматов, нуждается в доработке с целью повышения растворимости и биодоступности.

Ранее, нами испытан супрамолекулярный комплекс фенбендазола с полимерами, полученный по механохимической технологии в

валковой мельнице, и повышена растворимость и эффективность препарата в сравнении с его субстанцией [4–6]. Путем изучения физико-химических свойств полученных дисперсий установлено уменьшение размера частиц исходных субстанций антигельминтиков, снижение их кристалличности, аморфизация субстанции, значительное повышение растворимости. Результаты ИК-спектральных исследований и их сравнение с литературными данными свидетельствуют об образовании межмолекулярных комплексов за счет формирования водородной связи между характеристичными группами субстанции антигельминтика и полимеров. После растворения в воде они формируют супрамолекулярные образования, включая комплексы, мицеллы, которые содержат молекулы в системе «гость – хозяин» [7, 8, 10].

Аналогичным образом были получены твердые дисперсии фенасала с ПВП; образование супрамолекулярных комплексов было также подтверждено данными физико-химических исследований. Установлена высокая эффективность опытного образца при гименолепидозе мышей и при мониезиозе овец [11].

Твердая дисперсия празиквантела с динатриевой солью глицирризиновой кислоты по-

казала высокую эффективность на лабораторной модели *Hutenolepis nana* и на овцах при спонтанном заражении *Moniezia expansa* при дозах в 3–4 раза меньше, чем у базового препарата [12].

В связи с тем, что гельминтозы часто протекают в смешанной форме, то целью нашей работы была оценка эффективности образцов комплексных твердых дисперсий на основе фенбендазола (ФБЗ), фенасала (ФНС) и празиквантела (ПЗК) с поливинилпирролидоном (ПВП) и экстрактом солодки (ЭС), полученных по механохимической технологии при различном соотношении компонентов и разной продолжительности механообработки.

Материалы и методы

Объектами исследований служили образцы комплексных твердых дисперсий на основе лекарственных веществ: ФБЗ, ФНС и ПЗК и вспомогательных компонентов: ПВП и ЭС.

В ИХТТМ СО РАН приготовлены композиции четырех составов, оптимизированных по показателю растворимости:

ФБЗ : ФНС : ПВП в соотношении 3 : 30 : 297 (24 ч м/о);

ФБЗ : ФНС : ЭС в соотношении 3 : 30 : 297 (24 ч м/о);

ФБЗ : ПЗК : ПВП в соотношении 3 : 1 : 36 (12 ч м/о);

ФБЗ : ПЗК : ЭС в соотношении 3 : 1 : 36 (4 ч м/о).

Механообработку проводили в валковой мельнице ВМ-1 (Россия) (ускорение 1 g). В металлический барабан с фторопластовой футеровкой (емкость 300 мл, загрузка мелющих тел – стальных шаров диаметром 23 мм, 675 г) помещали образец, общая масса которого ~ 20 г; обработку проводили в течение 4–24 ч.

На базе ИНЭОС РАН были наработаны образцы следующих составов:

ФБЗ : ФНС : ПВП в соотношении 2 : 30 : 288 (5 ч м/о);

ФБЗ : ФНС : ЭС в соотношении 2 : 30 : 288 (1 ч м/о).

Также, получали монокомпозиции, смешивание которых проводили непосредственно перед применением в ступке и, которые использовали в качестве препаратов сравнения:

ФБЗ : ПВП в соотношении 1 : 9 (5 ч м/о);

ПЗК : ПВП в соотношении 1 : 9 (5 ч м/о);

ФНС : ПВП в соотношении 1 : 9 (5 ч м/о).

Получение выше отмеченных композиций проводили в металлическом барабане валковой мельницы LE-101 (Венгрия) объемом 800 мл с загрузкой стальных шаров диаметром 25 мм при модуле 1 : 16 и скорости вращения барабана 60–70 об/мин в течение 1–5 ч и энергонапряженности 1g.

Изучение нематодоцидной активности образцов комплексных твердых дисперсий антигельминтиков проводили на лабораторной модели трихинеллеза на 80 белых мышах в возрасте 1,0–1,5 мес. массой тела 16–18 г, экспериментально инвазированных личинками *T. spiralis* в дозе 250±10 личинок на животное. Животных заражали путем введения суспензии с личинками в желудок с помощью шприца с канюлей. На третьи сутки после заражения мышей разделили на 7 опытных и одну контрольную группы по 10 голов в каждой. На третьи сутки после заражения животным первой опытной группы вводили в желудок комплексную твердую дисперсию, состоящую из ФБЗ, ФНС и ПВП в соотношении 3 : 30 : 297. Мышам второй группы задавали твердую дисперсию, состоящую из ФБЗ, ФНС и ЭС в соотношении 3 : 30 : 297. Животным третьей группы вводили в желудок в форме суспензии твердую дисперсию состава ФБЗ : ПЗК : ПВП. Мыши четвертой группы получали комплекс ФБЗ : ПЗК : ЭС. Животным пятой группы назначали комплекс ФБЗ : ФНС : ПВП. Мыши шестой опытной группы получали в желудок суспензию твердой дисперсии, состоящей из ФБЗ : ФНС : ЭС. Мышам седьмой группы вводили в желудок базовый препарат – субстанцию ФБЗ. Животные восьмой группы препарат не получали и служили контролем. Во втором опыте на 50 белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*, испытывали комплексные дисперсии, состоящие из ФБЗ : ПЗК : ПВП в соотношении 2 : 1 : 27 при содержании 3,3% ПЗК и 6,6% ФБЗ; комплексную твердую дисперсию состава ФБЗ : ФНС : ПВП в соотношении 2 : 30 : 288, содержащую 9,37% ФНС и 0,63% ФБЗ, а также однокомпонентные дисперсии составов ФБЗ : ПВП и ФНС : ПВП в соотношении 1 : 9 с 10%-ным содержанием ФБЗ и ФБЗ : ПВП и ПЗК : ПВП в таком же

соотношении. Однокомпонентные дисперсии, полученные по механохимической технологии, перед введением животным смешивали в ступке. Все препараты на основе ФБЗ применяли в дозе 2 мг/кг по ДВ. Животные контрольной группы получали крахмальный гель (1,5%) в соответствующем объеме. На четвертые сутки после введения препаратов животных убивали декапитацией. Нематоцидную активность испытуемых образцов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника [3]. После убоя животных тонкий отдел кишечника вскрывали по всей длине, заливали физиологическим раствором и помещали в аппарат Бермана, в котором выдерживали 2–3 ч в термостате при температуре 38–40 °С. Затем надосадочную жидкость сливали, а осадок с жидкостью объемом 1–2 мл исследовали под бинокулярной лупой для обнаружения и подсчета числа трихинелл. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных нематод и интенсивности. Полученные результаты обработали статистически по методу Стьюдента-Фишера с использованием программы Microsoft Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Результаты испытания различных образцов твердых дисперсий ФБЗ в комплексе с ФНС или ПЗК и ПВП или ЭС приведены в таблице 1 и свидетельствуют о повышении эффективности комплексных твердых дисперсий препаратов, полученных по механохимической технологии в течение 12–24 ч, по сравнению с комплексными препаратами, полученными за 1–5 ч механохимической обработки.

Следует отметить, что эффективность комплексных твердых дисперсий ФБЗ и ФНС с полимером ПВП была выше по сравнению с эффективностью комплексов, содержащих в своем составе ЭС при одинаковой продолжительности механохимической обработки в валковой мельнице. С уменьшением продолжительности механохимической обработки с 24 ч до 5 ч активность композиции ФБЗ снижалась соответственно с 67,05 до 37,77%, а при обработке в течение 1 ч эффективность препарата с ЭС оказалась практически на уровне базового препарата – субстанции ФБЗ. Ана-

лиз полученных результатов показал, что использование механохимической технологии получения твердой дисперсии ФБЗ и ФНС с ПВП в течение 24 ч позволяет повысить антигельминтную эффективность в 2,79 раза, а с ЭС – в 2,3 раза по сравнению с активностью базового препарата – субстанцией фенбендазола. Двухкомпонентные композиции на основе ФБЗ и ПЗК с ПВП, полученные в течение 24 ч механообработки, показали меньшую эффективность в сравнении с комплексом на основе ФБЗ и ФНС, равную 59,62%, а при обработке в течение 5 ч на мельнице LE-101 эффективность комплекса оказалась еще меньше и составила 36,63%. В связи с этим, для дальнейшего изучения нами рекомендованы двухкомпонентные композиции на основе ФБЗ и ФНС с полимером ПВП.

Полученные результаты второго опыта свидетельствуют о повышении эффективности однокомпонентных дисперсий препаратов составов ФБЗ : ПВП (1 : 9) и ФНС : ПВП (1 : 9), полученных по механохимической технологии, и смешанных в ступке непосредственно перед применением по сравнению с комплексными дисперсиями (табл. 2).

Недостаточная эффективность испытуемых комплексных твердых дисперсий антигельминтиков при экспериментальном трихинеллезе обусловлена уменьшенной дозой их назначения. Однако, это позволило выявить некоторые факторы, влияющие на антигельминтную активность, в частности экспозиции механохимической обработки и влияние средств, используемых для адресной доставки. Так, полученные нами данные согласуются с результатами предыдущих исследований и указывают на более высокую антигельминтную эффективность комплексной твердой дисперсии ФБЗ с ПВП по сравнению с ЭС, используемой в качестве средства для адресной доставки [6].

Заключение

Полученные результаты показали лучшую эффективность (67,05%) при трихинеллезе при испытании комплексных твердых дисперсий ФБЗ и ФНС с полимером ПВП при 24 ч механохимической обработке. С уменьшением продолжительности обработки активность композиции ФБЗ снижалась. Активность базового препарата – субстанции ФБЗ в дозе 2

Таблица 1 [Table 1]

Эффективность твердых дисперсий комплексных антигельминтиков в дозе 2 мг/кг по фенбендазолу при экспериментальном трихинеллезе белых мышей
[The effectiveness of solid dispersions of complex anthelmintics at a dose of 2 mg/kg in terms of fenbendazole in experimental trichinellosis of white mice]

Группа животных [Animals group]	Состав комплекса [The complex composition]	Содержание ДВ, % [Content of AS, %]	Продолжительность м/х обработки, ч [Duration of mechanochemical processing, h]	Обнаружено трихинелл, экз./гол. [Found Trichinella sp.]	ИЭ, % [IE, %]
<i>Твердые дисперсии, полученные на мельнице VM-1 [Solid dispersions obtained at the VM-1 mill]</i>					
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ФНС : ПВП (3 : 30 : 297)	ФБЗ – 0,9 ФНС – 9,0	24	26,9±2,5	67,05
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ФНС : ЭС (3 : 30 : 297)	ФБЗ – 0,9 ФНС – 9,0	24	36,4±3,0	55,41
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ПЗК : ПВП (3 : 1 : 36)	ФБЗ – 7,5 ПЗК – 2,5	12	32,97±2,9	59,62
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ПЗК : ЭС (3 : 1 : 36)	ФБЗ – 7,5 ПЗК – 2,5	4	38,3±3,2	53,09
<i>Твердые дисперсии, полученные на мельнице LE-101 [Solid dispersions obtained with the LE-101 mill]</i>					
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ФНС : ПВП (2 : 30 : 288)	ФБЗ – 0,6 ФНС – 9,4	5	50,8±4,6	37,77
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ФНС : ЭС (2 : 30 : 288)	ФБЗ – 0,6 ФНС – 9,4	1	62,05±5,3	23,99
Опытная [Experienced]	Фенбендазол субстанция [Fenbendazole substance]	98,0	–	61,95±5,4	24,11
Контрольная [Control]	–	–	–	81,63±6,0	–

Таблица 2 [Table 2]

Эффективность твердых дисперсий комплексных антигельминтиков (после 5-часовой м/х обработки) в дозе 2 мг/кг по фенбендазолу при экспериментальном трихинеллезе белых мышей
[The effectiveness of solid dispersions of complex anthelmintics (after 5-hour mechanochemical processing) at a dose of 2 mg/kg in terms of fenbendazole in experimental trichinellosis of white mice]

Группа животных [Animals group]	Состав комплекса [The complex composition]	Содержание ДВ, % [Content of AS, %]	Обнаружено трихинелл, экз./гол. [Found Trichinella sp.]	ИЭ, % [IE, %]
<i>Комплексные твердые дисперсии [Complex solid dispersions]</i>				
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ПЗК : ПВП (2 : 1 : 27)	ФБЗ – 6,6 ПЗК – 3,3	12,46±1,30	36,63
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ФНС : ПВП (2 : 30 : 288)	ФБЗ – 0,63 ФНС – 9,37	12,00±1,25	38,97
<i>Однокомпонентные твердые дисперсии [One-component solid dispersions]</i>				
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ПВП (1 : 9) + ПЗК : ПВП (1 : 9)	ФБЗ – 10 ПЗК – 10	7,40±0,83	62,36
Опытная [Experienced]	ФБЗ : ПВП (1 : 9) + ФНС : ПВП (1 : 9)	ФБЗ – 10 ФНС – 10	2,93±0,44	85,10
Опытная [Experienced]	Фенбендазол субстанция [Fenbendazole substance]	98,0	8,16±0,82	58,50
Контрольная [Control]	–	–	19,66±1,37	–

мг/кг составила 23,99%. Комплексные твердые дисперсии ФБЗ с ПЗК обладают меньшей био-

логической активностью в сравнении с композициями ФБЗ с ФНС.

Список источников

1. *Архипов И. А.* Антигельминтики: фармакология и применение. М.: РАСХН, 2009. 406 с.
2. *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. М.: Новые авторы, 2017. 91 с.
3. *Архипов И. А., Варламова А. И., Одоевская И. М.* Методические рекомендации по испытанию и оценке эффективности препаратов при трихинеллезе и гименолепидозе на лабораторной модели // *Российский паразитологический журнал*. 2019. Т. 13, № 2. С. 58-63. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-2-58-63>
4. *Варламова А. И., Лимова Ю. В., Садов К. М., Садова А. К., Белова Е. Е., Радионов А. В., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Скира В. Н., Архипов И. А.* Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах овец // *Российский паразитологический журнал*. 2016. Т. 35, Вып. 1. С. 76-81. <https://doi.org/10.12737/18364>
5. *Варламова А. И.* Биологическая активность твердой дисперсии фенбендазола, полученной по механохимической технологии с различными компонентами для адресной доставки // *Российский паразитологический журнал*. 2020. Т. 14, № 1. С. 75-80. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-75-80>
6. *Варламова А. И., Архипов И. А., Садов К. М., Халиков С. С., Арисов М. В., Борзунов Е. Н.* Эффективность твердой дисперсии фенбендазола при желудочно-кишечных стронгилятозах молодняка крупного рогатого скота // *Российский паразитологический журнал*. 2021. Т. 15, № 1. С. 92-97. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-1-92-97>
7. *Душкин А. В., Метелева Е. С., Чистяченко Ю. С., Халиков С. С.* Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы // *Фундаментальные исследования*. 2013. Т. 1, № 3. С. 741-749.
8. *Душкин А. В., Суницов Л. П., Халиков С. С.* Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 1 (Ч. 2). С. 448-457.
9. *Сафиуллин Р. Т.* Распространение и экономический ущерб от основных гельминтозов жвачных // *Ветеринария*. 1997. № 6. С. 28-32.
10. *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. <https://doi.org/10.15372/KhUR20150510>
11. *Arkhipov I. A., Sadov K. M., Limova Y. V., Sadova A. K., Varlamova A. I., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Y. S.* The efficacy of the supramolecular complexes of niclosamide obtained by mechanochemical technology and targeted delivery against cestode infection of animals. *Veterinary Parasitology*. 2017; 246: 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.08.019>
12. *Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Sadov K. M., Meteleva E. S., Arisov M. V., Varlamova A. I.* Anthelmintic efficacy of supramolecular complex of praziquantel by mechanochemical technology. *Iran. J. Parasitol.* 2020; 15 (3): 364-373. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v15i3.4201>
13. *Bossche H., Rochette F., Horig C.* Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.* 1982; 78 (3): 876-877.
14. *Riviere J. E., Papich V. G.* *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Hoboken: 9 th ed.: Willey Blackwell, 2009; 317.

Статья поступила в редакцию 30.12.2022; принята к публикации 10.02.2023

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

Халиков Салават Самадович, Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (119991, Москва, ул. Вавилова, 28), Москва, Россия, доктор технических наук, ORCID ID: 0000-0002-4736-5934, salavatkhalikov@mail.ru

Метелева Елизавета Сергеевна, Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (630090, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18), г. Новосибирск, Россия, кандидат химических наук, ORCID ID: 0000-0002-6255-5381, mete@ngs.ru

Евсеев Вероника Ивановна, Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (630090, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18), г. Новосибирск, Россия, кандидат химических наук, ORCID ID: 0000-0002-0686-3099, evseenkov@inbox.ru

Халиков Марат Салаватович, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН (119991, Москва, ул. Вавилова, 28), Москва, Россия, ORCID ID: 0000-0002-1768-5048, halikov@vniigis.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

Вклад соавторов:

Варламова Анастасия Ивановна – проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Халиков Салават Самадович – научное руководство, наработка образцов и проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Метелева Елизавета Сергеевна – наработка образцов и проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Евсеев Вероника Ивановна – наработка образцов и проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных.

Халиков Марат Салаватович – обзор и критический анализ публикаций по проблеме, проведение исследований.

Архипов Иван Алексеевич – научное руководство, проведение исследований, критический анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Arkhipov I. A. Anthelmintics: pharmacology and application. M.: RAAS, 2009; 406. (In Russ.)
2. 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 MS Supramolecular complexes of anthelmintic benzimidazole preparations. Getting and properties. M.: New authors, 2017; 91. (In Russ.)
3. Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Odoevskaya I. M. Methodological Recommendations for Testing and Assessment of Efficiency of Medications against Trichinellosis and Hymenolepidosis in Laboratory Model. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (2): 58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2019-13-2-58-63>.
4. Varlamova A. I., Limova Yu. V., Sadov K. M., Sadova A. K., Belova E. E., Radionov A. V., Khalikov S. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V., Skira V. N., Arkhipov I. A. Efficiency of the supramolecular complex of fenbendazole against nematodiasis of sheep. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2016; 35 (1): 76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/18364>
5. Varlamova A. I. Biological activity of fenbendazole solid dispersion obtained by mechanochemical technology with various components for targeted delivery. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (1): 75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-75-80>
6. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Sadov K. M., Khalikov S. S., Arisov M. V., Borzunov E. N. Efficacy of solid dispersion of fenbendazole against gastrointestinal strongylatosis of young cattle. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2021; 15 (1): 92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2021-15-1-92-97>
7. Dushkin A. V., Meteleva E. S., Chistyachenko Yu. S., Khalikov S. S. Mechanochemical preparation and properties of solid dispersions forming water-soluble supramolecular systems. *Fundamental Research*. 2013; 1 (3): 741–749. (In Russ.)
8. Dushkin A. V., Suntsov L. P., Khalikov S. S. Mechanochemical technology for increasing the solubility of medicinal substances. *Fundamental Research*. 2013; 1 (2): 448–457. (In Russ.)
9. Safiullin R. T. Distribution and economic damage from the main helminthiasis of ruminants. *Veterinary*. 1997; 6: 28–32. (In Russ.)
10. 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.) <https://doi.org/10.15372/KhUR20150510>

11. Arkhipov I. A., Sadov K. M., Limova Y. V., Sadova A. K., Varlamova A. I., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Y. S. The efficacy of the supramolecular complexes of niclosamide obtained by mechanochemical technology and targeted delivery against cestode infection of animals. *Veterinary Parasitology*. 2017; 246: 25–29. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.08.019>
12. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Sadov K. M., Meteleva E. S., Arisov M. V., Varlamova A. I. Anthelmintic efficacy of supramolecular complex of praziquantel by mechanochemical technology. *Iran. J. Parasitol.* 2020; 15 (3): 364–373. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v15i3.4201>
13. Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.* 1982; 78 (3): 876–877.
14. Riviere J. E., Papich V. G. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. Hoboken: 9 th ed.: Willey Blackwell, 2009; 317.

The article was submitted 30.12.2022; accepted for publication 10.02.2023

About the authors:

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

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

Meteleva Elizaveta S., ISSCM SB RAS (18, Kutateladze st., Novosibirsk, 630090), Russia, PhD in chem. sc., ORCID ID: 0000-0002-6255-5381, mete@ngs.ru

Evseenko Veronika I., ISSCM SB RAS (18, Kutateladze st., Novosibirsk, 630090), Russia, PhD in chem. sc., ORCID ID: 0000-0002-0686-3099, evseenkov@inbox.ru

Khalikov Marat S., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), INEOS RAS (28, Vavilova St., Moscow, 119991), Russia, ORCID ID: 0000-0002-1768-5048, halikov@vniigis.ru

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

Contribution of co-authors:

Varlamova Anastasiya I. – research, analysis and interpretation of the obtained data, article preparation.

Khalikov Salavat S. – scientific guidance, design of drug samples and research, analysis and interpretation of the obtained data, article preparation.

Meteleva Elizaveta S. – sample development and research, analysis and interpretation of the data obtained, preparation of an article.

Evseenko Veronika I. – design of drugs samples and research, analysis and interpretation of the obtained data.

Khalikov Marat S. – review and critical analysis of publications, research.

Arkhipov Ivan A. – scientific guidance, research, critical analysis and interpretation of the obtained data, article preparation.

All authors have read and approved the final manuscript.