

DOI: 10.12731/2658-6649-2025-17-3-1193

EDN: TSSNMC

УДК 54-03:547-3:616.995.121:619



Научная статья

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТВЕРДОЙ ДИСПЕРСИИ ФЕНБЕНДАЗОЛА И ИВЕРМЕКТИНА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА СОЛОДКИ ДЛЯ ТЕРАПИИ ОВЕЦ ПРИ ПАЗАРИТАРНЫХ ИНВАЗИЯХ

*В.А. Марченко, С.С. Халиков, Ю.А. Василенко, Е.А. Ефремова,
М.С. Халиков, М.М. Ильин, А. Сазманд*

Аннотация

Обоснование. Зоопаразитокомплекс овец Горного Алтая характеризуется разнообразием и представлен практически всеми основными классами возбудителей инвазионных заболеваний – нематодами, трематодами, цестодами и паразитическими членистоногими.

Цель. Разработать и охарактеризовать паразитоцидную активность нового комплексного терапевтического средства, обладающего широким спектром действия, позволяющего минимизировать объем и кратность применения препарата.

Материалы и методы. Методами механохимической модификации субстанций фенбендазола (ФБЗ) и ивермектина (ИВМ) с помощью экстракта солодки (ЭС) приготовлены композиции в виде твердых дисперсий, которые обладают повышенной растворимостью. Композиции были изучены против гельминтов желудочно-кишечного тракта на спонтанно инвазированных овцах. Были сформированы опытные и контрольные группы животных по 7-20 голов. Скармливание проводили образцами композиций с различными дозами субстанций. Паразитоцидная активность характеризовалась путем овоскопических обследований проб фекалий опытных и контрольных животных.

Результаты. Установлено, что паразитарное средство в виде твердой дисперсии, полученной из фенбендазола и ивермектина с экстрактом солодки, в дозе по фенбендазолу (3 мг/кг массы животного), ивермектину (0,2 мг/кг массы животного) показало 100%-ную эффективность при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта и дыхательной системы, а также при мониезиозе и дикроцелиозе овец. Инсектицидная эффективность препарата при мелофагозе составили 89,5%.

Заключение. Путем механохимической модификации субстанций ФБЗ и ИВМ в присутствии экстракта солодки получен комплексный терапевтический препарат, обладающий повышенной растворимостью и широким спектром паразитоцидной активности, позволяющим минимизировать объем и кратность применения препарата.

Ключевые слова: гельминты; овцы; ивермектин; фенбендазол; механохимия; твердые дисперсии; паразитоцидная активность

Для цитирования. Марченко, В. А., Халиков, С. С., Василенко, Ю. А., Ефремова, Е. А., Халиков, М. С., Ильин, М. М., & Сазманд, А. (2025). Эффективность твердой дисперсии фенбендазола и ивермектина на основе экстракта солодки для терапии овец при паразитарных инвазиях. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 17(3), 453-479. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2025-17-3-1193>

Original article

EFFICACY OF SOLID DISPERSION OF FENBENDAZOLE AND IVERMECTIN BASED ON LICORICE EXTRACT FOR THERAPY OF SHEEP WITH PARASITIC INVASIONS

*V.A. Marchenko, S.S. Khalikov, Yu.A. Vasilenko, E.A. Efremova,
M.S. Khalikov, M.M. Ilyin, A. Sazmand*

Abstract

Background. The zooparasitic complex of sheep in the Altai Mountains is characterized by diversity and is represented by almost all the main classes of pathogens of invasive diseases – nematodes, trematodes, cestodes and parasitic arthropods.

Purpose. To develop and characterize the parasitocidal activity of a new complex therapeutic agent with a broad spectrum of action, allowing for minimization of the volume and frequency of drug use.

Materials and methods. Using the methods of mechanochemical modification of fenbendazole (FBZ) and ivermectin (IVM) substances with the help of licorice extract (LE), compositions in the form of solid dispersions with increased solubility were prepared. The compositions were studied against helminths of the gastrointestinal tract on spontaneously infested sheep. Experimental and control groups of animals were formed, consisting of 7-20 heads. Feeding was carried out with samples of compositions with different doses of substances.

Results. Parasitic activity was characterized by ovoscopic examinations of fecal samples of experimental and control animals. It was established that the parasitic agent in the form of a solid dispersion obtained from fenbendazole and ivermectin with licorice extract, in a dose of FBZ (3 mg / kg of animal weight), IVM (0.2 mg / kg of animal weight) showed 100% effectiveness in strongylosis of the gastrointestinal tract and respiratory system, as well as in monieziasis and dicrocoeliasis of sheep. The insecticidal effectiveness of the drug in melofagosis was 89.5%.

Conclusion. By means of mechanochemical modification of the substances of FBZ and IVM in the presence of licorice extract, a complex therapeutic drug was obtained that has increased solubility and a wide spectrum of parasitocidal activity, allowing to minimize the volume and frequency of drug application.

Keywords: helminths; sheep; ivermectin; fenbendazole; mechanochemistry; solid dispersions; parasitocidal activity

For citation. Marchenko, V. A., Khalikov, S. S., Vasilenko, Yu. A., Efremova, E. A., Khalikov, M. S., Ilyin, M. M., & Sazmand, A. (2025). Efficacy of solid dispersion of fenbendazole and ivermectin based on licorice extract for therapy of sheep with parasitic invasions. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*, 17(3), 453-479. <https://doi.org/10.12731/2658-6649-2025-17-3-1193>

Введение

Паразитозы сельскохозяйственных животных имеют повсеместное распространение и существенно снижают продуктивность и качество получаемой продукции [10]. Смешанные инвазии у животных, обусловленные эндо- и эктопаразитами, являются наиболее часто встречающейся формой проявления паразитарной патологии [9; 28].

Подобный уровень зараженности предполагает проведение регулярных противопаразитарных мероприятий с использованием препаратов с широким спектром паразитоцидной активности, обладающих в первую очередь нематодоцидным и цестодоцидным действием.

В ветеринарной практике широко применяются различные препаративные формы паразитоцидов на основе субстанций макролидов и бензимидазолов [1]. Однако они обладают ограниченным спектром активности и не позволяют контролировать одновременно весь комплекс паразитических беспозвоночных. Возбудители арахноэнтомозов и гельминтозов как компоненты паразитоцинозов обитают на хозяевах в различных ассоциациях, обуславливая многовекторное вредоносное влияние. Паразитические насекомые и клещи в сочетании друг с другом, а также с гельминтами вызывают наиболее тяжёлое течение болезней, которое характеризуется многообра-

нием негативных воздействий на организм хозяина, приводят к возникновению вторичного иммунодефицита, нарушениям механизмов гомеостаза макроорганизма [10; 17]. Поэтому профилактика и лечение смешанных гельминтозов – одна из наиболее актуальных задач современной ветеринарии.

Одним из широко применяемых антигельминтиков для борьбы с гельминтозами является фенбендазол (синонимы: панакур, фебтал, фенкур), который, в основном, обладает нематодоцидным действием в дозе 5-10 мг/кг [3; 20]. Фенбендазол применяют на овцах, козах и крупном рогатом скоте против гельминтозов, включая желудочно-кишечные стронгилятозы, диктиокаулез, стронгилидоз, трихоцефалез; на лошадях против параскаридоза, стронгилидозов; на плотоядных против токсокароза, токсаскаридоза, унцинариоза и других нематодозов. Препарат безопасен для организма животных, не обладает побочным действием. Назначают его перорально с кормом в дозе 5 мг/кг овцам, 10 мг/кг - молодняку крупного рогатого скота, 50 мг/кг три дня подряд - собакам, 10-15 мг/кг - лошадям [20].

Недостатком фенбендазола является низкая растворимость в воде, плохая абсорбция слизистой оболочкой кишечника и, как следствие, плохая биодоступность и высокие дозы против гельминтозов, особенно плотоядных животных [18; 28; 34]. Другим недостатком этого препарата является то, что он не активен в отношении эктопаразитов [1].

В последние годы разработаны и предложены к применению новые противопаразитарные препараты, которые имеют широкий спектр действия против многих эндо- и эктопаразитов животных и птиц. К числу таких препаратов относятся антигельминтики на основе субстанции ивермектина, который является высокоэффективным лечебным средством против нематод и эктопаразитов [21; 22]. Инъекционные препараты на основе ивермектина, в которых в качестве растворителя используются такие вещества, как глицероформаль, пропиленгликоль и поливинилпирролидон, имеют ряд недостатков. Эти лекарственные формы обладают высокой вязкостью, что затрудняет инъекцию, вызывают раздражение и другие реакции в месте введения, а в результате преципитации ивермектина в тканях могут оказывать токсическое действие на организм животных. Также недостатком ивермектина и его лекарственных форм является ограниченный спектр его противопаразитарного действия: антигельминтики не обладают противоцестодозным действием и неэффективны при трематодозах животных.

Разработана двухкомпонентная противопаразитарная композиция из твердых дисперсий альбендазола с полимерным веществом арабиногалактаном и ивермектина с арабиногалактаном, при следующем соотношении

компонентов, масс. %: альбендазол - 3,0; ивермектин - 0,3; арабиногалактан 12,8 [28]. Однако противопаразитарный препарат альбендазол активен в основном на кишечных паразитов и не обладает широким спектром действия. А арабиногалактан, используемый в препарате, не нашел широкого применения из-за высокой стоимости. Данная композиция также требует введения наполнителя (бланозы), что значительно повышает трудоемкость ее применения в условиях производственного овцеводства.

Экстракт солодки (ЭС) получают [12; 13] переработкой солодкового корня из трех основных видов солодки:

- солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.),
- солодки уральской (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) ,
- солодки Коржинского (*G. Korshinskyi* Grig.)

Полезные свойства ЭС объясняются наличием в ней до 25% глицирризиновой кислоты (ГК), являющегося тритерпеновым сапонином [12], которая обладает широким спектром биологической активности и используется для лечения различных заболеваний: от обычной простуды до язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. Кроме того, в присутствии ГК наблюдается значительное усиление терапевтического действия многих лекарственных соединений, а в некоторых случаях даже изменение его механизма.

Учитывая дороговизну ГК, обоснованным следует рассматривать возможность использования более доступного и дешевого ЭС для модификации субстанций лекарственных субстанций. На примере субстанции фенбендазола было показано значительное увеличение растворимости и биодоступности фенбендазола со значительным повышением антигельминтной активности [2; 5].

Целью настоящего исследования является разработка нового терапевтического средства при паразитарных инвазиях овец на основе твердой дисперсии фенбендазола и ивермектина с экстрактом солодки, получаемой методами механохимической модификации.

Материалы и методы исследования

В работе использованы следующие субстанции антигельминтиков:

- *Фенбендазол (ФБЗ)* – 5-(фенилтио)-2-бензимидазолкарбамат (99.0%) производства Changzhou Yabang Pharmaceuticals Co. Ltd (Китай). Растворимость в воде 0,01 мг/л (<http://rupest.ru/ppdb/fenbendazole.html>).

- *Ивермектин (ИВМ)* – субстанция (сод. 97,5%) производства Shandong Qilu King-Phar Pharmaceutical Co. Ltd. (Китай). Растворимость в воде 4,0 мг/л (<http://rupest.ru/ppdb/ivermectin.html>).

В качестве полимерного веществ, предназначенного для модификации субстанций, использовали *экстракт солодки (ЭС)* – сухой мелкодисперсный порошок от светло- до темно-коричневого цвета с содержанием 25% глицирризиновой кислоты, декларация соответствия TCN RU Д–RU.AF96.B.00958. – производство ООО “Вистерра”, Алтайский край (Россия).

Для получения противопаразитарных композиций использовали метод механохимической модификации антигельминтных субстанций ФБЗ и ИВМ полимерным веществом – экстрактом солодки в условиях [15]. При этом были получены твердые дисперсии составов ФБЗ:ЭС (1:4) и ИВМ:ЭС (1:4), которые обладали повышенной растворимостью.

Изменение растворимости композиций проводили путем определения концентрации ФБЗ и ИВМ после растворения полученных твердых дисперсий ФБЗ:ЭС (1:4) и ИВМ:ЭС (1:4) в воде, используя метод ВЭЖХ, описанный ранее [16]. Погрешность анализа составляла $\pm 3\%$.

Технология получения противопаразитарного средства

Сухие твердые дисперсии составов ФБЗ:ЭС (1:4) и ИВМ:ЭС (1:4), в предварительно рассчитанных соотношениях, смешивали в металлическом барабане валковой мельницы LE-101 с добавлением стальных шаров (диаметр 25 мм; масса шара 54 г) до образования однородной массы, получая таким образом композицию, готовую к применению. Животных выпаивали солодковой суспензией фенбендазола и ивермектина, которую получали путем разбавления композиции водой (при массовом соотношении вода/ концентрат, 1:30) и перемешивания до образования однородной и стабильной суспензии.

Исследование паразитоцидной активности препаратов

Исследование проводили по принципу “контрольный тест”, оно было рандомизированно, плацебоконтролируемо и в соответствии с Руководством для экспериментального (доклинического) изучения новых фармакологических веществ [14] и правил принятых Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях [24]. Овцы, используемые в опытах, были спонтанно (естественно) заражены кишечными стронгилятами, мониезиями, кроцециями и кровососками.

Гельминтозы овец

В эксперименте использованы сто голов 6-8 месячных овец горноалтайской породы весом 25 – 30 кг, спонтанно (самопроизвольно) зараженные кишечными стронгилятами и *Moniezia* spp. из частного хозяйства И. П. Шадрина Шебалинского района Республики Алтай. Во время экспери-

мента овцы не паслись на пастбище, но содержались в помещении и кормились по нормам и рационам кормления скота [6]. В ходе эксперимента вода животным предоставлялась без ограничений.

За 3 дня до постановки опыта проводили исследования фекалий флотационным методом по Котельникову-Хренову, методом последовательных промываний с подсчетом яиц кишечных гельминтов и дикроцелий в камере ВИГИС [8].

Затем случайным образом распределяли овец в экспериментальные группы со сходной степенью заражения для дальнейшего определения доли зараженных животных (%), средних арифметического и геометрического числа яиц в грамме фекалий [7].

Мелофагоз овец

В эксперименте использовались те же животные, что и при изучении эффективности при гельминтозах (2.3.1.). За 3-4 дня до постановки опыта животных обследовали на зараженность взрослыми формами овечьей кровососки (*Melophagus ovinus* L.).

Обследовалось все руно овец, мертвые особи кровососок не учитывались. По результатам обследований определяли долю зараженных животных (%), среднее арифметическое и среднее геометрическое значения количества кровососок на животном.

Экспериментальные группы

Из спонтанно инвазированных гельминтами и эктопаразитами овец сформировали 6 групп: опытные - по 10-15 голов, контрольные - по 20-25 голов. Животным 2-, 3-, 4-й групп задавали индивидуально перорально испытуемое противопаразитарное средство в виде водных суспензий, включающее соответственно комплекс фенбендазола с экстрактом солодки в дозах 1, 2 и 3 мг/кг м.ж. по ФБЗ и комплекс ивермектина с экстрактом солодки в дозе 0,2 мг/кг м.ж. по ИВМ.

Животным 5-й и 6-й групп вводили индивидуально перорально соответственно водные суспензии базовых препаратов - субстанций ФБЗ и ИВМ в регламентируемых изготовителем дозах: 0,2 мг/кг – для ивермектина, 10 мг/кг - для фенбендазола.

Овцы контрольной группы получали плацебо (0.5%-ную суспензию бланозы в дозе 1.0 мл на кг массы животного).

Процедуры с животными

Овцы экспериментальных групп перед постановкой опытов взвешивали и отмечали бирками (нумеровали). Пробы кала для оценки зараженности гельминтами брали непосредственно из прямой кишки животных.

Эффективность образцов композиций паразитоцидов против кишечных стронгилят, мониезий и дикроцелий овец определяли по результатам копроовоскопических обследований животных с вычислением доли зараженных животных (%), средних арифметического и среднего геометрического значений количества яиц гельминтов в пробах до, через 15 (стронгиляты и мониезии) и 30 суток (дикроцелии) после дегельминтизации животных опытной и контрольной групп.

Эффективность композиций препаратов против овечьих кровососок определяли на 15-е сутки после введения препарата путем обследования руна овец опытных и контрольной групп животных с подсчетом средних геометрических значений количества живых паразитов.

Исследования были проведены в соответствии с рекомендациями по оценке эффективности антигельминтиков у жвачных животных (крупного рогатого скота, овец, коз) Всемирной ассоциации развития ветеринарной паразитологии [35].

Исследовали такие клинические параметры овец, как показания температуры, частоты пульса, частоты дыхания, движения рубца и поведения. Животных обследовали до и после первого, третьего и пятого дня приема препарата. Исследования проводили каждый день утром до кормления по методике ветеринарно-клинической лабораторной диагностики [7].

Оценка эффективности и статистический анализ данных

При копрологических обследованиях выводили показатели зараженности:

- ЭИ (EI), % - экстенсивность инвазии, доля зараженных животных;
- СЧ – среднее арифметическое значение количества яиц гельминтов в 1 грамме фекалий (я/гр. ф.) или экземпляров имаго кровососок на одно обследованное животное.

Для оценки паразитоцидной активности препаратов рассчитывались показатели:

- ЭЭ, (EE) % - экстенсэффективность, доля освободившихся животных от паразитов по отношению к контролю (не обработанные);
- ИЭ, (IE)% - интенсэффективность, снижение среднего показателя числа яиц по отношению к контролю (не обработанные) по методике, представленной ранее [27].

Также для сравнения паразитоцидной эффективности композиций проводили статистический анализ данных по среднему геометрическому значению количества яиц гельминтов или паразитов, использовали параметрический t-критерий для сравнения различий между опытными и контрольной группами животных при уровне значимости $P \leq 0.05$. Расчеты

проводили с помощью программного обеспечения SAS / Stat (версия №9 SAS, Система для Windows).

Результаты исследований

Исследование растворимости

Изучая растворимость образцов исходных субстанций, физических смесей и твердых дисперсий, полученных в процессе механохимической модификации субстанций ФБЗ и ИВМ экстрактом солодки, получили данные, которые представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Растворимость исходных субстанций, их физических смесей и твердых дисперсий с экстрактом солодки

№	Образец, его состав, условия получения и содержание активной субстанции	Растворимость мг/л	
		абсолютная	увеличение
1	ФБЗ-исх.	1,0	-
2	Физ. смесь состава ФБЗ:ЭС=1:4; 20% ФБЗ	1,5	1,5
3	ТД состава ФБЗ:ЭС=1:4, 4 ч м/о; 20% ФБЗ	2,5	2,5
4	ИВМ-исх.	4,0	-
5	Физ. смесь ИВМ:ЭС=1:4; 20% ИВМ	5,0	1,3
6	ТД состава ИВМ:ЭС=1:4, 4 ч м/о; 20% ИВМ	18,7	4,7

Анализ данных табл. 1 подтверждает увеличение растворимости субстанций в полученных твердых дисперсиях до 2,5 раз (для ТД состава ФБЗ:ЭС) и 4,7 раза (для ТД состава ИВМ:ЭС).

Результаты испытаний паразитоцидной активности препаратов

После приема препаратов клинические параметры животных (температура тела, частота пульса, частота дыхания и поведение) оставались в пределах физиологической нормы. Результаты испытаний комплексов фенбендазола и ивермектина при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец представлены в таблице 2.

Контрольные животные желудочно-кишечными стронгилятами заражены на 85% при средней численности (СЧ) 191.1 я/г. ф., трихосефалами на 25% при СЧ 14.9 я/г. ф., мониезиями зараженность животных составила 25,0 % при СЧ 14,3 я/г. ф., дикроцелиями – 30%, при СЧ 30.5 я/г. ф., овечьими кровососками на 100% при СЧ 17.1 экз.

В опытной группе №2, по которой оценивали активность композиции из фенбендазола 20%-ного в дозе 1 мг по действующему веществу (ДВ)–

ФБЗ на кг м.ж. и ивермектина 20%-ного в дозе 0.2 мг по ДВ – ИВМ на кг м.ж. экстенсивность (ЭЭ) составила 60.8%, интенсивность (ИЭ) – 95.3%, по среднегеометрическим значениям (Ef) – 43.5%. Эффективность композиции в дозировке по ФБЗ 2 и 3 мг кг м.ж. (группа 3 и 4) составила 100%.

Исходный препарат фенбендазола (группа 5), в дозировке 10 мг кг м.ж. показал достаточно высокую эффективность (ЭЭ – 76.5, ИЭ – 96.7, Ef – 36.1%), близкую по активности продемонстрировала исходная субстанция ивермектина (группа 6).

Таблица 2.

**Эффективность композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)
при желудочно-кишечных стронгилятозах овец**

№	Группа животных	Составы композиций и исходные препараты	Доза, мг ДВ на кг массы животного	Колич. животных.	Заражено (ЭИ), %	Сред. арифмет. и геометрич. число яиц/г фекалий	ЭЭ, %	ИЭ, %	Эффективность ^a (Ef), %	p-Value ^a
1	Контроль	Placebo	-	20	85.0	$\frac{191.1 \pm 31.1}{2.3 \pm 0.07}$	-	-	-	-
2	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 1.0 ИВМ 0.2	15	33.3	$\frac{9.5 \pm 4.1}{1.3 \pm 0.1}$	60.8	95.1	43.5	<0.05
3	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 2.0 ИВМ 0.2	15	0	0	100	100	100	NA
4	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 3.0 ИВМ 0.2	15	0	0	100	100	100	NA
5	Опытная	ФБЗ substance	10.0	10	20.0	$\frac{6.4 \pm 4.6}{1.47 \pm 0.17}$	76.5	96.7	36.1	<0.05
6	Опытная	ИВМ substance	0.2	10	20.0	$\frac{3.2 \pm 2.2}{1.2 \pm 0.1}$	76.5	98.3	47.8	<0.01

^a Percent efficacy based on geometric means.

Statistically significant at $P \leq 0.05$ when geometric means were compared to placebo.

NA – статистический анализ не применялся.

Результаты испытаний композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС при легочных стронгилятозах овец показаны в таблице 3.

Таблица 3.

**Эффективность композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)
при легочных стронгилятозах овец**

№	Группа животных	Составы композиций и исходные препараты	Доза, мг ДВ на кг массы животного	Кол-ч. жи-вотн.	Заражено (ЭИ), %	Сред. арифмет. и геометрич. число лич./г фекалий	ЭЭ, %	ИЭ, %	Эффективность ^a (Ef), %	p-Value ^a
1	Контроль	Placebo	-	20	75.0	66.7 ± 11.3 1.9 ± 0.05	-	-	-	-
2	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 1.0 ИВМ 0.2	15	30.0	7.7 ± 3.1 1.2 ± 0.13	60.0	88.5	36.9	< 0.01
3	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 2.0 ИВМ 0.2	15	26.6	4.9 ± 2.5 1.2 ± 0.12	86.2	95.1	54.9	< 0.05
4	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 3.0 ИВМ 0.2	15	0.0	0 0	100	100	100	NA
5	Опытная	ФБЗ substance	10.0	10	20.0	5.3 ± 3.6 1.41 ± 0.1	73.4	92.1	25.8	< 0.05
6	Опытная	ИВМ substance	0.2	10	30	4.8 ± 2.9 1.19 ± 0.08	60.0	92.8	37.4	< 0.05

В опытной группе 2 (табл. 3), по которой оценивали композицию фенбендазола и ивермектина при дозе ФБЗ 1 мг на кг м.ж. ЭЭ составила 60.0, ИЭ – 88.5, Ef – 36.9%. Эффективность этой же композиции в дозировке ФБЗ 2 мг кг м.ж. (группа 3) при легочных стронгилятозах оказалась значительно выше и составила по показателю ЭЭ – 86.2, показателю ИЭ – 95.1, Ef – 54.9%. Эффективность композиции в дозировке ФБЗ 3 мг кг м.ж. (группа 3) составила 100%. Исходные субстанции фенбендазола (группа 5) в дозе 10 мг на кг м.ж. и ивермектина (группа 6) также продемонстрировали выраженную активность при легочных стронгилятозах.

Результаты испытаний композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС при мониезиозе овец представлены в таблице 4.

В опытной группе 2 (табл. 4), по которой оценивалась композиция ФБЗ/ИВМ/ЭС в дозировках по ФБЗ:

- 1 мг на кг м.ж. ЭЭ составила 46.8%, ИЭ – 92.3%, Ef – 58.9%.
- 2 мг кг м.ж. (группа 3) ЭЭ составила 73.6%, ИЭ – 95.8%, Ef – 88.3%.
- 3 мг кг м.ж. (группа 4) при мониезиозе составила 100%.

Таблица 4.

**Эффективность композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)
при мониезиозе овец**

№	Группа животных	Составы композиций и исходные препараты	Доза, мг ДВ на кг массы животного	Колич. животно.	Заражено (ЭИ), %	Сред. арифмет. и геометрич. число яиц/г фекалий	ЭЭ, %	ИЭ, %	Эффективность ^a (Ef), %	p-Value ^a
1	Контроль	Placebo	-	20	25.0	14.3 ± 6.6 1.7 ± 0.12	-	-	-	-
2	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 1.0 ИВМ 0.2	15	13.3	1.1 ± 0.7 0.7 ± 0.1	46.8	92.3	58.9	< 0.05
3	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 2.0 ИВМ 0.2	15	6.6	0.6 0.2	73.6	95.8	88.3	NA
4	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 3.0 ИВМ 0.2	15	0.0	0 0	100	100	100	NA
5	Опытная	ФБЗ substance	10.0	10	20.0	0.5 ± 0.3 0.9 ± 0.5	20.0	96.5	47.1	> 0.05
6	Опытная	ИВМ substance	0.2	10	30.0	15.8 ± 6.7 1.6 ± 0.06	0	0	5.9	NA

Исходный фенбендазол (группа 5) в дозе 10 мг на кг м.ж. показал достаточно выраженную активность (ЭЭ – 20.0%, ИЭ – 96.5%, Ef – 47.1%), субстанция ивермектина (группа 6) не продемонстрировала паразитоцидной активности. Ввиду того, что матка мониезий закрытого типа, то и оценка паразитоцидной эффективности с использованием овоскопии имеет предварительный характер.

Результаты испытаний композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4) при дикроцелиозе овец представлены в таблице 5. Установлено, что:

- в группе 2 (табл.5), по которой оценивалась композиция в дозе 1 мг ФБЗ на кг м.ж. ЭЭ составила 33.4%, ИЭ – 79.4%, Ef – 26.5%.

- в дозировке 2 мг ФБЗ на кг м.ж. (группа 3) эффективность оказалась значительно выше и составила по показателю ЭЭ – 55.7%, показателям ИЭ – 89.5%, Ef – 31.0%).

- эффективность композиции в дозировке по ФБЗ 3 мг кг м.ж. (группа 4) составила 100%.

Исходный фенбендазол (группа 5) в дозе 10 мг на кг м.ж. не продемонстрировал высокую активность (ЭЭ – 33.4%, ИЭ – 89.2%, Ef – 40.0%),

исходный ивермектин (группа 6) не показал паразитоцидной активности при дикроцелиозе.

Таблица 5.

**Эффективность композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)
при дикроцелиозе овец**

№	Группа животных	Составы композиций и исходные препараты	Доза, мг ДВ на кг массы животного	Колич. животных.	Заражено (ЭИ), %	Сред. арифмет. и геометрич. число яиц/г фекалий	ЭЭ, %	ИЭ, %	Эффективность ^а (Ef), %	p-Value ^а
1	Контроль	Placebo	-	20	30.0	$\frac{30.5 \pm 11.2}{2.0 \pm 0.05}$	-	-	-	-
2	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 1.0 ИВМ 0.2	15	20.0	$\frac{6.3 \pm 2.5}{1.47 \pm 0.06}$	33.4	79.4	26.5	< 0.05
3	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 2.0 ИВМ 0.2	15	13.3	$\frac{3.2}{1.38}$	55.7	89.5	31.0	NA
4	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 3.0 ИВМ 0.2	15	0.0	$\frac{0}{0}$	100	100	100	NA
5	Опытная	ФБЗ substance	10.0	10	20.0	$\frac{3.3}{1.2}$	33.4	89.2	40.0	NA
6	Опытная	ИВМ substance	0.2	10	40	$\frac{28.8 \pm 12.7}{1.8 \pm 0.09}$	0	5.6	10.0	> 0.05

Результаты испытаний композиции препаратов ФБЗ/ИВМ/ЭС при мелофагозе овец представлены в таблице 6.

Таблица 6.

**Эффективность композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)
при мелофагозе овец**

№	Группа животных	Составы композиций и исходные препараты	Доза, мг ДВ на кг массы животного	Колич. животных.	Заражено (ЭИ), %	Сред. арифмет. и геометрич. число паразитов	ЭЭ, %	ИЭ, %	Эффективность ^а (Ef), %	p-Value ^а
1	Контроль	Placebo	-	20	100	$\frac{17.1 \pm 2.7}{1.1 \pm 0.07}$	-	-	-	-
2	Опытная	ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 1.0 ИВМ 0.2	15	33.3	$\frac{1.6 \pm 0.6}{0.5 \pm 0.1}$	66.7	90.7	54.6	< 0.01

3	Опыт- ная	ФБЗ/ ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 2.0 ИВМ 0.2	15	46.6	$\frac{2.1 \pm 0.8}{0.7 \pm 0.05}$	53.4	87.8	36.4	< 0.01
4	Опыт- ная	ФБЗ/ ИВМ/ЭС (1:1:4)	ФБЗ 3.0 ИВМ 0.2	15	26.6	$\frac{1.8 \pm 0.6}{0.6 \pm 0.09}$	73.4	89.5	45.5	< 0.05
5	Опыт- ная	ФБЗ substance	10.0	10	80.0	$\frac{16.2 \pm 2.3}{1.2 \pm 0.06}$	20.0	5.3	0.0	NA
6	Опыт- ная	ИВМ sub- stance	0.2	10	30.0	$\frac{2.3 \pm 0.9}{0.65 \pm 0.05}$	70.0	86.6	41.0	< 0.05

В опытных группах 2–4 (табл.6), по которым оценивались композиции состава ФБЗ/ИВМ/ЭС (1:1:4) ЭЭ находилась в пределах 53.4 – 73.4%, ИЭ – 87.8 - 90.7%, Ef – 36.4 - 54.6%. Исходная субстанция фенбендазола (группа 5) не продемонстрировала активности против кровососок. Но исходная субстанция ивермектина (группа 6) оказалась достаточно активной при мелофагозе (70.0%, ИЭ – 86.6%, Ef – 41.0%).

Обсуждение

Механохимическая модификация бензимидазольных антигельминтных субстанций позволяет получить твердые дисперсии с повышенной растворимостью и сохранением эффективности при сниженных в 2-5 раз нормах применения [2, 3]. В частности, модификация субстанции фенбендазола в присутствии экстракта солодки позволила получить твердые дисперсии, которые обладали повышенной растворимостью и высокой эффективностью при нематодозах овец [2], а также проявили высокую активность на овцах, спонтанно инвазированных стронгилятами пищеварительного тракта в дозе, которая была в 2.5 раза меньше дозы базового препарата ФБЗ [5].

Продолжением этих исследований можно рассматривать работы [27] по созданию двухкомпонентных механомодифицированных композиций фенбендазола и ивермектина. В результате проведенных опытов установлено, что паразитоцидные композиции фенбендазола и ивермектина с ЭС в различных дозировках показали высокую эффективность против стронгилят ЖКТ, экстенсэффективность препаратов находилась в пределах 60.8 - 100%, интенсэффективность - 95.1 - 100%. Высокая активность препаратов отмечена и против стронгилят дыхательной системы (ЭЭ 60.0 – 100%, ИЭ 88.5-100%). Также достаточно высокую эффективность композиции продемонстрировали против мониезий, экстенсэффективность препаратов находилась в пределах 46.8 -100%, интенсэффективность – 58.9 - 100%. Композиция состава ФБЗ/ИВМ/ЭС в различных дозировках по ФБЗ пока-

зала достаточно высокую активность против дикроцелий (ЭЭ – 33.4 - 100%, ИЭ – 79.4 - 100%) и кровососок (ЭЭ – 53.4 - 73.4%, ИЭ – 87.8 - 90.7%).

Известны препараты и способы их использования для лечения гельминтозов животных на основе растительных полимерных веществ (арабиногалактан /АГ/, глицирризиновая кислота /ГК/ и ее динатриевая соль / $\text{Na}_2\text{ГК}$ /), содержащие в качестве антигельминтиков субстанции альбендазола, фенбендазола, ивермектина, никлозамида [4; 11; 19; 28]. Полученные при этом композиции рассматривались как лекарственные формы, действующие по принципу «лекарство – орган-мишень» и создающие оптимальную концентрацию препарата для достижения лечебного эффекта, а также значительно снижать токсичность за счет уменьшения дозы.

Среди использованных полимерных веществ, наиболее перспективными оказалась ГК [23] и ее динатриевая соль, которые значительно увеличивали растворимость полученных твердых дисперсий (ТД) и их эффективность. Так, для субстанции никлозамида удалось увеличить растворимость в 40–50 раз и показать, что эти ТД оказались универсальными системами доставки лекарственной субстанции из-за их амфифильных и мембранотропных свойств [19]. Благодаря этим свойствам, ГК способна образовывать мицеллы в водных растворах и комплексы типа “хозяин-гость” с различными гидрофобными молекулами [25; 26; 36]. Динатриевая соль ГК ($\text{Na}_2\text{ГК}$) образует растворы с более низкой вязкостью, в отличие от ГК, и поэтому можно ожидать синергетического эффекта от использования этой соли в качестве системы доставки лекарственных средств. Это предположение было подтверждено в работах [29; 30], в которых композиция, полученная путем совместной механообработки празиквантела и $\text{Na}_2\text{ГК}$, обладала повышенной проницаемостью и повышенной биодоступностью в опытах с лабораторными мышами.

Было установлено, что ГК способна взаимодействовать с клеточной мембраной, влияя на ее свойства, такие как эластичность и проницаемость [31; 32]. ГК проникает в фосфолипидный бислой и образует внутри него самоассоциаты, которые также приводят к изменению подвижности липидов и увеличению проницаемости лекарств через клеточные мембраны [33].

Известно, что экстракт солодки (ЭС) включает в свой состав до 25% ГК и этим объясняется широкий спектр биологической активности ЭС [12; 13] и интерес к использованию ЭС в процессах механомодификации субстанций различных антигельминтных субстанций [5; 27]. ЭС способствует значительному снижению токсического действия антигельминтных препаратов (за счет антиоксидантных, иммуномодулирующих, гепатопротекторных

текторных и мембранотропных свойств), а также адресной доставки основного действующего вещества. Однако эти препараты содержат в своем составе только одно антигельминтное ДВ, что значительно снижает качество противопаразитарных обработок животных.

Проведенные опыты по оценке эффективности композиций фенбендазола и ивермектина с экстрактом солодки при гельминтозах овец показали их преимущество в паразитоцидной активности перед исходными формами препаратов и свидетельствуют о перспективности их использования.

Заключение

Путем механохимической модификации субстанций ФБЗ и ИВМ с помощью экстракта солодки получены твердые дисперсии составов ФБЗ:ЭС (1:4) и ИВМ:ЭС (1:4), которые обладают повышенной растворимостью и широким спектром противопаразитарной активности. Разработанные на основе ТД композиции обладали преимуществом перед исходными формами субстанций ФБЗ и ИВМ. Работа показала перспективность использования методов механохимической модификации малорастворимых субстанций в разработке инновационных препаратов, позволяющих расширять спектр паразитоцидной активности, снижать дозировку и кратность манипуляций с животными.

Композиции состава ФБЗ:ЭС (1:4) и ФБЗ:ИВМ:ЭС (1:1:8) в дозе 3 мг на кг м.ж. оказались высокоэффективными при кишечных и легочных стронгилятозах, мониезиозе, дикроцелиозе и мелофагозе овец (эффективность 89.5 - 100%). По материалам исследований получен патент РФ на изобретение «Противопаразитарное средство и способ терапии овец при паразитарных инвазиях №2815424 от 14.03.2024 [37].

Заключение комитета по этике. Исследование проведено в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях (ETS No123, Страсбург, 1986) и рекомендациям комиссии ФАНЦА по биологической этике приказ № 210 от 12 октября 2022 года.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о спонсорстве. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ.

Работа по разработке препаратов выполнена в рамках Государственного задания ФГБУН ИНЭОС РАН №075-00277-24-00, работа по созданию

и испытанию препаратов выполнена в Горно-Алтайском научно-исследовательском институте сельского хозяйства (филиал) Национального исследовательского Томского государственного, а также договора о научно-техническом сотрудничестве между ИНЭОС РАН, ФГБНУ ФАНЦА и СФНЦА РАН от 01.08.2022 г.

Список литературы

1. Архипов, И. А. (2009). *Антигельминтики: фармакология и применение*. Москва: РАСХН. 406 с. ISBN: 978-5-85941-305-8. EDN: <https://elibrary.ru/qltshx>
2. Архипов, И. А., Варламова, А. И., Халиков, С. С., Садов, К. М., & Душкин, А. В. (2020). Влияние механохимической технологии на антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов фенбендазола с экстрактом солодки. *Российский паразитологический журнал*, (1), 70-74. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>. EDN: <https://elibrary.ru/dkqjnk>
3. 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. (2016). Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах овец. *Российский паразитологический журнал*, (1), 76-81. EDN: <https://elibrary.ru/vqvdsdp>
4. Варламова, А. И., Архипов, И. А., Садов, К. М., & Халиков, С. С. (2020). Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола против нематод при комисионном производственном испытании. *Российский паразитологический журнал*, (2), 93-97. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-2-93-97>. EDN: <https://elibrary.ru/tupdvsv>
5. Варламова, А. И., Мовсесян, С. О., Архипов, И. А., Халиков, С. С., Арисов, М. В., Кочетков, П. П., Абрамов, А. Е., Ильин, И. И., & Локшин, Б. В. (2020). Биологическая активность и особенности фармакокинетики фенбендазола на основе супрамолекулярной системы адресной доставки с экстрактом солодки и диоктилсульфосукцинатом натрия. *Известия РАН, серия биологическая*, (6), 565-574. <https://doi.org/10.31857/S0002332920060132>. EDN: <https://elibrary.ru/gbpkfa>
6. Калашников, А. П., Фисин, В. Ф., Щеглова, В. В., & Клейменова, Н. И. (2003). *Нормы и рационы кормления сельскохозяйственных животных*. Москва: Колос. 456 с. ISBN: 5-94587-093-5. EDN: <https://elibrary.ru/pxqgmhl>
7. Кондрахин, И. П. (ред.). (2004). *Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики: справочник*. Москва: Колос. 519 с.
8. Котельников, Г. А. (1984). *Гельминтологические исследования животных и окружающей среды*. Москва: Колос. 208 с.

9. Марченко, В. А., Ефремова, Е. А., Саитов, В. Р., & Айрапетян, А. Р. (2015). Паразитокомплекс мясных пород крупного рогатого скота в хозяйствах Республики Алтай. *Ветеринарный врач*, (4), 50-55. EDN: <https://elibrary.ru/sfkonm>
10. Марченко, В. А., & Ефремова, Е. А. (2019). Эпизоотическая ситуация по гельминтозам сельскохозяйственных животных в Республике Алтай. В сборнике *Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями* (с. 341-346). Москва. <https://doi.org/10.31016/978-5-9902340-8-6.2019.20.341-346>
11. Мусаев, М. Б., Зашепкина, В. В., Вацаев, Ш. В., Джамалова, А. З., Ильин, М. М., & Халиков, С. С. (2020). Эффективность супрамолекулярного комплекса ивермектина в условиях производства при нематодозах пищеварительного тракта лошадей табунного содержания. *Российский паразитологический журнал*, (3), 104-108. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-104-108>. EDN: <https://elibrary.ru/ulcmeo>
12. Толстиков, Г. А., Балтина, Л. А., Шульц, Э. Э., & Покровский, А. Г. (1997). Глицирризиновая кислота (обзор). *Биоорганическая химия*, (9), 691-709. EDN: <https://elibrary.ru/pattkv>
13. Толстиков, Г. А., Балтина, Л. А., Гранкина, В. П., Кондратенко, Р. М., & Толстикова, Т. Г. (2007). *Солодка. Биоразнообразие, химия, применение в медицине*. Новосибирск: Гео. 238 с.
14. Хабриев, Р. У. (2005). *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. Москва: Медицина. 514 с. ISBN: 5-225-04219-8. EDN: <https://elibrary.ru/qciib>
15. 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. (2015). Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе с полисахаридами. *Химия в интересах устойчивого развития*, (5), 567-577. <https://doi.org/10.15372/KhUR20150510>. EDN: <https://elibrary.ru/uyatxd>
16. Халиков, С. С., Локшин, Б. В., & Ильин, М. М. (2020). Получение и свойства твердых дисперсий субстанций медамина и албендазола с водорастворимыми полимерами. *Химико-фармацевтический журнал*, (8), 23-28. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-8-23-28>. EDN: <https://elibrary.ru/ppjvqw>
17. Шихалиева, М. А., Биттирова, М. И., Мантаева, С. Ш., Юсупова, З. Х., & Чилаев, С. Ш. (2014). Численность и ассоциации паразитов у крупного рогатого скота и коз в регионе Северного Кавказа. *Российский паразитологический журнал*, (4), 16-21. EDN: <https://elibrary.ru/tbvxfp>

18. Чебышев, Н. В., Богоявленский, Е. А., & Гришина, Е. А. (1998). *Гельминтозы: органносистемные процессы в их патогенезе*. Москва: Медицина. 236 с.
19. Arkhipov, I. A., Sadov, K. M., Limova, Y. V., Sadova, A. K., Varlamova, A. I., Khalikov, S. S., Dushkin, A. V., & Chistyachenko, Y. S. (2017). The efficacy of the supramolecular complexes of niclosamide obtained by mechanochemical technology and targeted delivery against cestode infection of animals. *Vet. Parasitology*, 246, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.08.019>. EDN: <https://elibrary.ru/psnscx>
20. Bossche, H., Rochette, F., & Horig, C. (1982). Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Veterinary Record*, (3), 876-877.
21. Campbell, W. C., & Benz, G. W. (1984). Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, (1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1984.tb00872.x>
22. Campbell, J. D., & Fairey, P. J. (1989). Informational and normative routes to conformity: The effect of faction size as a function of norm extremity and attention to the stimulus. *Journal of Personality and Social Psychology*, (3), 457-468. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.57.3.457>. EDN: <https://elibrary.ru/hiuynh>
23. Chauhan, S., Gulati, N., & Nagaich, U. (2018). Glycyrrhizic acid: extraction, screening and evaluation of anti-inflammatory property. *Ars Pharm.*, 59, 61. <https://doi.org/10.30827/ars.v59i2.7513>
24. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. (1986). Strasbourg.
25. Kim, A. V., Shelepova, E. A., Selyutina, O. Yu., Meteleva, E. S., Dushkin, A. V., Medvedev, N. N., Polyakov, N. E., & Lyakhov, N. Z. (2019). Glycyrrhizin-Assisted Transport of Praziquantel Anthelmintic Drug through the Lipid Membrane: An Experiment and MD Simulation. *Mol Pharmaceutics*, (7), 3188-3198. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117759>. EDN: <https://elibrary.ru/fgglvc>
26. Kong, R., Zhu, X., Meteleva, E. S., Polyakov, N. E., Khvostov, M. V., Baev, D. S., Tolstikova, T. G., Dushkin, A. V., & Su, W. (2018). Atorvastatin calcium inclusion complexation with polysaccharide arabinogalactan and saponin disodium glycyrrhizate for increasing of solubility and bioavailability. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 8, 1200-1213. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0565-x>. EDN: <https://elibrary.ru/vbybor>
27. Marchenko, V. A., & Khalikov, S. S. (2020). Supramolecular complexes of drugs for parasitic sheep infestations. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.*, 548, 082006.

28. Marchenko, V. A., Khalikov, S. S., Efremova, E. A., & Ilyin, M. M. (2021). Efficiency of novel formulations of ivermectin and albendazole in parasitic infections of sheep in the Altai mountains of Russia. *Iran J Parasitol*, 16(2), 198-208. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v16i2.6268>
29. Meteleva, E. S., Chistyachenko, Yu. S., Suntsova, L. P., Tsyganov, M. A., Vishnivetskaya, G. B., Avgustinovich, D. F., Khvostov, M. V., Polyakov, N. E., Tolstikova, T. G., Mordvinov, V. A., Dushkin, A. V., & Lyakhov, N. Z. (2018). Physicochemical properties and anti-opisthorchosis effect of mechanochemically synthesized solid compositions of praziquantel with glycyrrhizic acid disodium salt. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 481(1), 228-231. <https://doi.org/10.1134/S1607672918040142>. EDN: <https://elibrary.ru/vburuk>
30. Meteleva, E. S., Chistyachenko, Yu. S., Suntsova, L. P., Khvostov, M. V., Polyakov, N. E., Selyutina, O. Yu., Tolstikova, T. G., Frolova, T. S., Mordvinov, V. A., Dushkin, A. V., & Lyakhov, N. Z. (2019). Disodium salt of glycyrrhizic acid - a novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 66-77. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.014>
31. Selyutina, O. Yu., Polyakov, N. E., Korneev, D. V., & Zaitsev, B. N. (2014). Influence of glycyrrhizin on permeability and elasticity of cell membrane: perspectives for drugs delivery. *Drug Deliv*, 21(3), 858-865. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.919544>
32. Selyutina, O. Yu., Apanasenko, I. E., Kim, A. V., Shelepova, E. A., Khalikov, S. S., & Polyakov, N. E. (2016). Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity. *Colloids Surf B*, 147, 459-466. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.08.037>. EDN: <https://elibrary.ru/uomhkc>
33. Selyutina, O. Yu., Apanasenko, I. E., Shilov, A. G., Khalikov, S. S., & Polyakov, N. E. (2017). Effect of natural polysaccharides and oligosaccharides on the cell membrane permeability. *Rus Chem Bull*, 66(1), 129-135. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1710-2>. EDN: <https://elibrary.ru/xnebwq>
34. Takagi, T., Ramachandran, Ch., Bermejo, M., Yamashita, S., Yu, L. X., & Amidon, G. L. (2006). A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain and Japan. *Molecular Pharmaceutics*, 3(6), 631-646. <https://doi.org/10.1021/mp0600182>
35. Wood, I., Amaral, N., Bairden, K., Duncan, J. L., Kassai, T., Malone, J. B., Pankavich, J. A., Reinecke, R. K., Slocombe, O., & Taylor, S. M. (1995). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) second edition of guidelines for evaluating the effectiveness of anthelmintics

- in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Vet Parasitol*, 60(3), 181-213. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00806-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00806-2)
36. Zhang, Q., Polyakov, N. E., Chistyachenko, Yu. S., Khvostov, M. V., Frolova, T. S., Tolstikova, T. G., Dushkin, A. V., & Su, W. (2018). Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry. *Drug Deliv*, 25(2), 198-209. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1422298>. EDN: <https://elibrary.ru/ybhmqx>
37. Патент РФ № 2815424 (2022). Марченко В.А., Халиков С.С., Ефремова Е.А., Василенко Ю.А., Ким А.С. Противопаразитарное средство и способ его применения для терапии овец при паразитарных инвазиях. Опубликовано: 14.03.2024. Бюл. № 8.

References

1. Arkhipov, I. A. (2009). Anthelmintics: pharmacology and application. Moscow: RASKHN. 406 p. ISBN: 978-5-85941-305-8. EDN: <https://elibrary.ru/qltshx>
2. Arkhipov, I. A., Varlamova, A. I., Khalikov, S. S., Sadov, K. M., & Dushkin, A. V. (2020). Effect of mechanochemical technology on anthelmintic efficacy of supramolecular complexes of fenbendazole with licorice extract. *Russian Journal of Parasitology*, (1), 70-74. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>. EDN: <https://elibrary.ru/dkqink>
3. 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., Skirra, V. N., & Arkhipov, I. A. (2016). Efficacy of fenbendazole supramolecular complex against ovine nematodes. *Russian Journal of Parasitology*, (1), 76-81. EDN: <https://elibrary.ru/vqvdsd>
4. Varlamova, A. I., Arkhipov, I. A., Sadov, K. M., & Khalikov, S. S. (2020). Efficacy of fenbendazole supramolecular complex against nematodes during commission production testing. *Russian Journal of Parasitology*, (2), 93-97. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-2-93-97>. EDN: <https://elibrary.ru/tupdvs>
5. Varlamova, A. I., Movsesyan, S. O., Arkhipov, I. A., Khalikov, S. S., Arisov, M. V., Kochetkov, P. P., Abramov, A. E., Ilyin, I. I., & Lokshin, B. V. (2020). Biological activity and pharmacokinetic features of fenbendazole based on supramolecular targeted delivery system with licorice extract and sodium dioctyl sulfosuccinate. *Biology Bulletin*, (6), 565-574. <https://doi.org/10.31857/S0002332920060132>. EDN: <https://elibrary.ru/gbpkfa>
6. Kalashnikov, A. P., Fisin, V. F., Shcheglova, V. V., & Kleymenova, N. I. (2003). Norms and rations for feeding farm animals. Moscow: Kolos. 456 p. ISBN: 5-94587-093-5. EDN: <https://elibrary.ru/pxqmh1>

7. Kondrakhin, I. P. (Ed.). (2004). Methods of veterinary clinical laboratory diagnostics: reference book. Moscow: Kolos. 519 p.
8. Kotelnikov, G. A. (1984). Helminthological studies of animals and environment. Moscow: Kolos. 208 p.
9. Marchenko, V. A., Efremova, E. A., Saitov, V. R., & Ayrapetyan, A. R. (2015). Parasite complex of beef cattle breeds in farms of Altai Republic. *Veterinary Doctor*, (4), 50-55. EDN: <https://elibrary.ru/sfkonm>
10. Marchenko, V. A., & Efremova, E. A. (2019). Epizootic situation of helminthosis in farm animals in Altai Republic. In *Theory and Practice of Parasitic Disease Control* (pp. 341-346). Moscow. <https://doi.org/10.31016/978-5-9902340-8-6.2019.20.341-346>
11. Musaev, M. B., Zashchepkina, V. V., Vatsaev, Sh. V., Dzhamalova, A. Z., Ilyin, M. M., & Khalikov, S. S. (2020). Efficacy of supramolecular complex of ivermectin in production conditions for gastrointestinal nematodes in herd-kept horses. *Russian Journal of Parasitology*, (3), 104-108. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-3-104-108>. EDN: <https://elibrary.ru/ulcmeo>
12. Tolstikov, G. A., Baltina, L. A., Shul'ts, E. E., & Pokrovsky, A. G. (1997). Glycyrrhizic acid (review). *Bioorganic Chemistry*, (9), 691-709. EDN: <https://elibrary.ru/pattkv>
13. Tolstikov, G. A., Baltina, L. A., Grankina, V. P., Kondratenko, R. M., & Tolstikova, T. G. (2007). *Licorice. Biodiversity, chemistry, medical applications*. Novosibirsk: Geo. 238 p.
14. Khabriev, R. U. (2005). *Guide to experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. Moscow: Medicine. 514 p. ISBN: 5-225-04219-8. EDN: <https://elibrary.ru/qciiob>
15. 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. (2015). Development of highly effective anthelmintic drugs based on intermolecular complexes of active substances with water-soluble polymers, including polysaccharides. *Chemistry for Sustainable Development*, (5), 567-577. <https://doi.org/10.15372/KhUR20150510>. EDN: <https://elibrary.ru/uyatxd>
16. Khalikov, S. S., Lokshin, B. V., & Ilyin, M. M. (2020). Preparation and properties of solid dispersions of medamin and albendazole substances with water-soluble polymers. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, (8), 23-28. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-8-23-28>. EDN: <https://elibrary.ru/ppjvqw>
17. Shikhalieva, M. A., Bittirova, M. I., Mantaeva, S. Sh., Yusupova, Z. Kh., & Chilaev, S. Sh. (2014). Number and associations of parasites in cattle and goats in the North Caucasus region. *Russian Journal of Parasitology*, (4), 16-21. EDN: <https://elibrary.ru/tbvxfp>

18. Chebyshev, N. V., Bogoyavlensky, E. A., & Grishina, E. A. (1998). *Helminthiasis: organ-system processes in their pathogenesis*. Moscow: Medicine. 236 p.
19. Arkhipov, I. A., Sadov, K. M., Limova, Y. V., Sadova, A. K., Varlamova, A. I., Khalikov, S. S., Dushkin, A. V., & Chistyachenko, Y. S. (2017). The efficacy of the supramolecular complexes of niclosamide obtained by mechanochemical technology and targeted delivery against cestode infection of animals. *Vet. Parasitology*, 246, 25-29. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.08.019>. EDN: <https://elibrary.ru/psnscx>
20. Bossche, H., Rochette, F., & Horig, C. (1982). Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Veterinary Record*, (3), 876-877.
21. Campbell, W. C., & Benz, G. W. (1984). Ivermectin: a review of efficacy and safety. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, (1), 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1984.tb00872.x>
22. Campbell, J. D., & Fairey, P. J. (1989). Informational and normative routes to conformity: The effect of faction size as a function of norm extremity and attention to the stimulus. *Journal of Personality and Social Psychology*, (3), 457-468. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.57.3.457>. EDN: <https://elibrary.ru/hiuynh>
23. Chauhan, S., Gulati, N., & Nagaich, U. (2018). Glycyrrhizic acid: extraction, screening and evaluation of anti-inflammatory property. *Ars Pharm.*, 59, 61. <https://doi.org/10.30827/ars.v59i2.7513>
24. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. (1986). Strasbourg.
25. Kim, A. V., Shelepova, E. A., Selyutina, O. Yu., Meteleva, E. S., Dushkin, A. V., Medvedev, N. N., Polyakov, N. E., & Lyakhov, N. Z. (2019). Glycyrrhizin-Assisted Transport of Praziquantel Anthelmintic Drug through the Lipid Membrane: An Experiment and MD Simulation. *Mol Pharmaceutics*, (7), 3188-3198. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.117759>. EDN: <https://elibrary.ru/fggllvc>
26. Kong, R., Zhu, X., Meteleva, E. S., Polyakov, N. E., Khvostov, M. V., Baev, D. S., Tolstikova, T. G., Dushkin, A. V., & Su, W. (2018). Atorvastatin calcium inclusion complexation with polysaccharide arabinogalactan and saponin disodium glycyrrhizate for increasing of solubility and bioavailability. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 8, 1200-1213. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-0565-x>. EDN: <https://elibrary.ru/vbybor>
27. Marchenko, V. A., & Khalikov, S. S. (2020). Supramolecular complexes of drugs for parasitic sheep infestations. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.*, 548, 082006.
28. Marchenko, V. A., Khalikov, S. S., Efremova, E. A., & Ilyin, M. M. (2021). Efficiency of novel formulations of ivermectin and albendazole in parasitic in-

- fections of sheep in the Altai mountains of Russia. *Iran J Parasitol*, 16(2), 198-208. <https://doi.org/10.18502/ijpa.v16i2.6268>
29. Meteleva, E. S., Chistyachenko, Yu. S., Suntsova, L. P., Tsyganov, M. A., Vishnivetskaya, G. B., Avgustinovich, D. F., Khvostov, M. V., Polyakov, N. E., Tolstikova, T. G., Mordvinov, V. A., Dushkin, A. V., & Lyakhov, N. Z. (2018). Physicochemical properties and anti-opisthorchosis effect of mechanochemically synthesized solid compositions of praziquantel with glycyrrhizic acid disodium salt. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 481(1), 228-231. <https://doi.org/10.1134/S1607672918040142>. EDN: <https://elibrary.ru/vburuk>
30. Meteleva, E. S., Chistyachenko, Yu. S., Suntsova, L. P., Khvostov, M. V., Polyakov, N. E., Selyutina, O. Yu., Tolstikova, T. G., Frolova, T. S., Mordvinov, V. A., Dushkin, A. V., & Lyakhov, N. Z. (2019). Disodium salt of glycyrrhizic acid - a novel supramolecular delivery system for anthelmintic drug praziquantel. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 66-77. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.014>
31. Selyutina, O. Yu., Polyakov, N. E., Korneev, D. V., & Zaitsev, B. N. (2014). Influence of glycyrrhizin on permeability and elasticity of cell membrane: perspectives for drugs delivery. *Drug Deliv*, 21(3), 858-865. <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.919544>
32. Selyutina, O. Yu., Apanasenko, I. E., Kim, A. V., Shelepova, E. A., Khalikov, S. S., & Polyakov, N. E. (2016). Spectroscopic and molecular dynamics characterization of glycyrrhizin membrane-modifying activity. *Colloids Surf B*, 147, 459-466. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.08.037>. EDN: <https://elibrary.ru/uomhkc>
33. Selyutina, O. Yu., Apanasenko, I. E., Shilov, A. G., Khalikov, S. S., & Polyakov, N. E. (2017). Effect of natural polysaccharides and oligosaccharides on the cell membrane permeability. *Rus Chem Bull*, 66(1), 129-135. <https://doi.org/10.1007/s11172-017-1710-2>. EDN: <https://elibrary.ru/xnebwq>
34. Takagi, T., Ramachandran, Ch., Bermejo, M., Yamashita, S., Yu, L. X., & Amidon, G. L. (2006). A provisional biopharmaceutical classification of the top 200 oral drug products in the United States, Great Britain, Spain and Japan. *Molecular Pharmaceutics*, 3(6), 631-646. <https://doi.org/10.1021/mp0600182>
35. Wood, I., Amaral, N., Bairden, K., Duncan, J. L., Kassai, T., Malone, J. B., Pankavich, J. A., Reinecke, R. K., Slocombe, O., & Taylor, S. M. (1995). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) second edition of guidelines for evaluating the effectiveness of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Vet Parasitol*, 60(3), 181-213. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00806-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00806-2)

36. Zhang, Q., Polyakov, N. E., Chistyachenko, Yu. S., Khvostov, M. V., Frolova, T. S., Tolstikova, T. G., Dushkin, A. V., & Su, W. (2018). Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry. *Drug Deliv*, 25(2), 198-209. <https://doi.org/10.1080/10717544.2017.1422298>. EDN: <https://elibrary.ru/ybhmqx>
37. Patent RU № 2815424 (2022). Marchenko V.A., Khalikov S.S., Efremova E.A., Vasilenko Yu.A., Kim A.S. Antiparasitic agent and method of its application for therapy of sheep with parasitic infestations. Published: 14.03.2024. Bull. № 8.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку статьи для публикации.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

The authors contributed equally to this article.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Марченко Виктор Алексеевич, д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией агробиотехнологий
Горно-Алтайский научно-исследовательский институт сельского хозяйства (филиал) Национального исследовательского Томского государственного университета
ул. Катунская, 2, с. Майма, Республика Алтай, 649100, Российская Федерация
oestrus@mail.ru

Халиков Салават Самадович, д-р техн. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных фторорганических соединений
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
ул. Вавилова, 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация
khalikov_ss@ineos.ac.ru

Василенко Юрий Александрович, преподаватель аграрного колледжа
Горно-Алтайский государственный университет
ул. Ленкина, 1, г. Горно-Алтайск, 649000, Российская Федерация
uravas78@mail.ru

Ефремова Елена Александровна, канд. вет. наук, доцент, ведущий научный сотрудник

Федеральное бюджетное учреждение науки «Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН»

р.п. Краснообск, Новосибирская область, 630501, Российская Федерация

alfa_parazit@mail.ru

Халиков Марат Салаватович, научный сотрудник лаборатории физиологически активных фторорганических соединений

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

ул. Вавилова, 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация

marat1988@ineos.ac.ru

Ильин Михаил Михайлович, канд. хим. наук, научный сотрудник лаборатории стереохимии сорбционных процессов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

ул. Вавилова, 28, стр. 1, г. Москва, 119334, Российская Федерация

kotosok@yandex.ru

Сазманд Алиреза, д-р вет. медицины (PhD), доцент паразитологии и паразитарных заболеваний факультета ветеринарной медицины

Университет Бу-Али Сина

Хамадан, Иран

alireza.sazmand@basu.ac.ir

DATA ABOUT THE AUTHORS

Victor A. Marchenko, Doctor of Biology, Professor, Head of the Laboratory of Agrobiotechnology

Gorno-Altay Research Institute of Agriculture (branch) of National Research Tomsk State University

2, Katunskaya Str., Maima village, Altai Republic, 649100, Russian Federation

oestrus@mail.ru

Salavat S. Khalikov, Doctor of Engineering Sciences, Leading Researcher of the Laboratory of Physiologically Active Organofluorine Compounds

*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
28 Bldg. 1, Vavilov Str., Moscow, 119334, Russian Federation
khalikov_ss@ineos.ac.ru*

Yuri A. Vasilenko, Assistant
*Agricultural College, Gorno-Altai State University
1, Lenkina Str., Gorno-Altai, 649000, Russian Federation
uravas78@mail.ru*

Elena A. Efremova, PhD in Veterinary Sciences, Associate Professor, Leading Researcher
*Federal Budgetary Scientific Institution "Siberian Federal Scientific Center for Agrobiotechnology of the Russian Academy of Sciences"
Krasnoobsk, Novosibirsk Region, 630501, Russian Federation
alfa_parazit@mail.ru*

Marat S. Khalikov, Researcher of the Laboratory of Physiologically Active Organofluorine Compounds
*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences
28 Bldg. 1, Vavilov Str., Moscow, 119334, Russian Federation
marat1988@ineos.ac.ru*

Mikhail M. Ilyin, PhD in Chemistry, research associate at the Laboratory of Stereochemistry of Sorption Processes
*A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of the Russian Academy of Sciences
28 Bldg. 1, Vavilov Str., Moscow, 119334, Russian Federation
kotosok@yandex.ru*

Alireza Sazmand, DVM, Dr. Medical Veterinary, Assistant Professor of Parasitology and Parasitic Diseases
*Bu-Ali Sina University
Hamadan, Iran
alireza.sazmand@basu.ac.ir*

Поступила 08.11.2024
После рецензирования 06.12.2024
Принята 10.12.2024

Received 08.11.2024
Revised 06.12.2024
Accepted 10.12.2024