

УДК 547.781.1:615.284:619:616-093/-098

## ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ ГЕЛЬМИНТОВ ОВЕЦ В ВИДЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ

<sup>1</sup>Орипов А.О., <sup>1</sup>Исаев Ж.М., <sup>1</sup>Улашев И.А., <sup>2</sup>Халиков С.С.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт ветеринарии Государственного комитета ветеринарии и развития животноводства Республики Узбекистан, Тайляк, e-mail: uzniv@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБУН «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», Москва, e-mail: salavatkhaliqov@mail.ru

Дегельминтизация животных служит одной из действенных мер для борьбы с гельминтозами, поскольку зачастую больные животные являются источником заражения человека. По данным ВОЗ ежегодно приблизительно каждый человек на планете заражается одним из трех основных видов гельминтов, что приводит к энтеробиозу (1,2 млрд человек), анкилостомозу (900 млн человек) и трихоцефалезу (до 700 млн человек). В мировой практике для лечения гельминтозов применяют такие препараты, как албендазол, фенбендазол, мебендазол, фенасал и др. Они обладают рядом существенных недостатков, среди которых низкая растворимость и высокая токсичность. Для увеличения водорастворимости и уменьшения токсичности таких препаратов используются физические, химические и физико-химические методы модификации свойств этих субстанций. Нами предлагается инновационный метод механохимической модификации плохо растворимых лекарственных веществ с помощью синтетических и природных полимеров. В работе использованы антигельминтики (албендазол, фенбендазол, фенасал) и водорастворимые полимеры (хитозан, поливинилпирролидон). Совместную механообработку субстанций лекарственных веществ с полимерами проводили в металлическом барабане валковой мельницы с регулированием режимов обработки (время, модуль процесса, скорость вращения барабана и пр.). Были получены твердые дисперсии составов ЛВ:полимер = 1:9, которые обладали повышенной растворимостью. При изучении антигельминтной активности полученных препаратов на животных, инвазированных фасциолезом, мониезиозом, маршаллагриозом, нематодирозом и другими желудочно-кишечными стронгилятозами, установлено, что препараты на основе албендазола и фенбендазола проявили высокий антигельминтный эффект против широко распространенных гельминтов овец. Механокомпозиции на основе фенасала не проявили ожидаемого антигельминтного эффекта на таких гельминтах, как маршаллагии, нематодирозы, другие желудочно-кишечные стронгиляты и фасциолы, но проявили 100%-ный эффект против мониезий и 70%-ную интенсивность против фасциол.

**Ключевые слова:** гельминтоз животных и человека, механохимическая модификация, албендазол, фенбендазол, фенасал, полимеры, твердые дисперсии, водорастворимость, антигельминтная активность

## PREPARATIONS AGAINST HELMINTHS SHEEP IN THE FORM OF SOLID DISPERSIONS

<sup>1</sup>Oripov A.O., <sup>1</sup>Isaev Zh.M., <sup>1</sup>Ulashev I.A., <sup>2</sup>Khalikov S.S.

<sup>1</sup>Scientific Research Institute of Veterinary Medicine of the State Committee of Veterinary and Livestock Development of the Republic of Uzbekistan, Taylyak, e-mail: uzniv@mail.ru;

<sup>2</sup>Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS, Moscow, e-mail: salavatkhaliqov@mail.ru

The de-worming of animals is one and effective measures for the fight against helminthoses, because often sick animals are the source of human infection. According to the WHO, every year approximately every person on the planet becomes infected with one of the three main types of helminths, which leads to enterobiosis (1.2 billion people), ankylostomiasis (900 million) and trichocephalosis (up to 700 million). In world practice, such drugs as albendazole, fenbendazole, mebendazole, fenasal, etc. are used to treat helminthoses. They have a number of significant drawbacks, including low solubility and high toxicity. To increase the water solubility and reduce the toxicity of such preparations, physical, chemical, and physicochemical methods of modifying the properties of these substances are known. We propose an innovative method of mechanochemical modification of poorly soluble medicinal substances using synthetic and natural polymers. Anthelmintics (albendazole, fenbendazole, fenasal) and water-soluble polymers (chitosan, polyvinylpyrrolidone) were used in the work. Joint machining of substances of medicinal substances with polymers was carried out in a metal drum of a roller mill with regulation of processing modes (time, module of the process, speed of rotation of the drum, etc.) and solid dispersions of drug compounds: polymer = 1:9 were obtained, which had increased solubility. A study of the anthelmintic activity of the preparations obtained in animals invasive by fasciolosis, moniesiosis, marshallosis, nematodiosis and other gastrointestinal stronyloses revealed that preparations based on albendazole and fenbendazole showed a high anthelmintic effect against widespread helminth ovum. Mechanical compositions based on fenasal did not show the expected anthelmintic effect on such helminths as marshallagias, nematodiruses, other gastrointestinal strangulations and fasciola, but showed a 100% efficacy against moniesia and 70% efficacy against fasciola.

**Keywords:** helminthiasis of animals and humans, mechanochemical modification, albendazole, fenbendazole, fenasal, polymers, solid dispersions, water solubility, anthelmintic activity

Известно, что гельминтозы относятся к особо опасным паразитарным болезням человека и животных. Наиболее эффективным звеном в борьбе с гельминтозами животных

является дегельминтизация с использованием различных антигельминтных препаратов. Поэтому разработка и изыскание новых противопаразитарных средств для лечения

и профилактики гельминтозов сельскохозяйственных животных все еще являются одной из актуальных проблем ветеринарии. Данное положение имеет важное значение еще и потому, что гельминтам, как и другим биологическим объектам – паразитам, микроорганизмам и иным – свойственна адаптация к действию отдельных препаратов, в том числе и антигельминтиков, что обосновывает систематическое обновление и расширение арсенала таких средств.

Во всех странах мира, так же как в Республике Узбекистан и в Российской Федерации, проводятся комплексные исследования по поиску и разработке новых препаратов с антигельминтными свойствами. Ряд этих разработок широко применяются в ветеринарной практике в виде высокоэффективных препаратов с широким спектром антигельминтного действия, в том числе албендазол, фенбендазол, мебендазол, фенасал и иные [1], многие из которых ввиду их плохой растворимости часто не обеспечивают необходимую эффективность. Для ее достижения приходится использовать завышенные дозировки препаратов, что сказывается на цене препарата и увеличивает его токсичность.

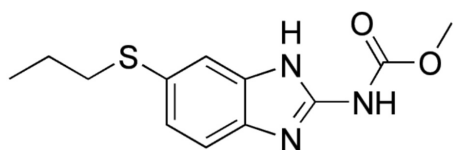
Для устранения указанных выше недостатков предлагаются различные способы улучшения растворимости субстанций таких лекарственных веществ (ЛВ), в частности применяются методы, основанные на микронизации субстанций, разработке их суспензионных, эмульсионных, коллоидных и других форм [2], в том числе твердых дисперсий [3].

Целью настоящей работы было проведение комплекса исследований, включающих в себя разработку, усовершенствование и изучение антигельминтной активности инновационных препаратов в виде твердых дисперсий, полученных механохимической модификацией известных субстанций албендазола, фенбендазола, фенасала.

#### Материалы и методы исследования

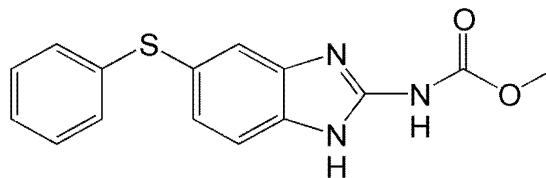
В работе использованы субстанции следующих антигельминтиков:

Албендазол (АБЗ)-метил [5-(пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил]-карбамат. Субстанция (содержание АДВ равно 99,2%) произведена компанией Changzhou Jialing Medicine Industry Co.Ltd (КНР).



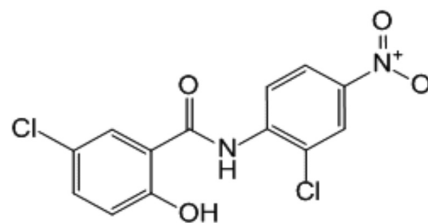
Албендазол – антигельминтик широкого спектра действия, механизм действия которого связан с избирательным подавлением полимеризации  $\beta$ -тубулина. Он активен в отношении кишечных и тканевых паразитов [1].

Фенбендазол (ФБЗ)-метил[6-(фенилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил]карбамат. Субстанция (содержание АДВ равно 98,7%) произведена компанией Renzin Chemicals Ltd. (КНР).



Фенбендазол – антигельминтик с широким спектром нематодоцидного и цестодоцидного действия, активен в отношении взрослых форм, личинок и яиц нематод желудочно-кишечного тракта и легких, а также цестод, паразитирующих у животных. Механизм действия ФБЗ заключается в разрушении микроканальцев в клетках кишечника гельминтов и нарушении энергетических процессов, что приводит к гибели паразитов [1].

Фенасал (син. Никлозамид)-5-хлор-N-(2-хлор-4-нитрофенил)-2-гидроксibenзамид. (содержание АДВ равно 99,4%), произведен компанией Changzhou Yabang-QH Pharmachem Co. Ltd. (КНР).



Фенасал – эффективный антигельминтик при мониезиозе, тизаниезиозе и авителлинозе жвачных, аноплоцефалидозах лошадей и цестодозах собак, трематодозах и цестодозах уток. В основе механизма воздействия фенасала, как и других производных фенола (дихлорофен, битионол), лежит нарушение процессов фосфорилирования в тканях гельминтов, ведущих к блокаде основных энергетических источников [1].

В качестве водорастворимых полимеров были использованы:

- хитозан (ХТЗ) низкомолекулярный пищевой (водорастворимый) производство ЗАО «Биопрогресс» (Московская область, г. Щелковский р-он, п. Биокомбината ВНИТИБП);
- поливинилпирролидон (ПВП) (ФСП 42-0345-4368-03) с молекулярной массой  $M_w \sim 12$  кДа.

**Таблица 1**

Растворимость механокомпозиций албендазола (АБЗ), фенбендазола (ФБЗ) и фенасала с полимерами

Название образца	Способ обработки	Растворимость	
		мг/л	увеличение
АБЗ – исходная субстанция	б/о	0,76	–
Препарат № 1	Шар. мельница LE-101, 4 часа	15,2	20
Препарат № 2	–”–	20,8	27
ФБЗ – исходная субстанция	б/о	0,33	–
Препарат № 3	Шар. мельница LE-101, 4 часа	4,6	14
Фенасал – исходная субстанция	б/о	5,0	–
Препарат № 4	Шар. мельница LE-101, 4 часа	75,8	15

Процесс механохимической модификации субстанций АБЗ, ФБЗ и фенасала полимерами ПВП и ХТЗ проводили по методике, описанной нами ранее [4].

Растворимость полученных композиций изучали методом обращенно-фазной ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1100 [5].

Исследования противопаразитарной активности проводились в Самаркандской области Республики Узбекистан в февралемарте 2019 г. на овцах, спонтанно инвазированных фасциолами, мониезиями, маршаллагиями, нематодирусами и другими желудочно-кишечными стронгилятами.

Подопытные овцы до дачи испытываемых препаратов подвергались гельминтовоо- и ларвооскопическим исследованиям с целью определения степени инвазированности их гельминтами. При этом исследовались пробы фекалий методами гельминтооскопии по Фюллеборну и методом последовательного промывания, а также методом гельминтоларвоскопии по Берману–Орлову в усовершенствовании УзНИИВ [6]. Исследования по Фюллеборну проводились стандартизированным методом (ВИГИС) [7].

До дачи овцам испытываемых препаратов в течение 48–72 часов проводили клиническое наблюдение за состоянием животных, при этом определяли общее состояние овец, аппетит и прием корма и воды, дефекацию, мочеиспускание, состояние дыхания и сердцебиения, состояние кожного покрова и видимых слизистых оболочек.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Методом механохимической модификации субстанций АБЗ, ФБЗ и фенасала с помощью полимеров (ПВП, ХТЗ) были получены следующие составы композиций:

АБЗ:хитозан = 1:9, содержащая 10% АБЗ и 90% полисахарида хитозана (препарат № 1);

АБЗ:ПВП = 1:9, содержащая 10% АБЗ и 90% полимера ПВП (препарат № 2);

ФБЗ:ПВП = 1:9, содержащая 10% ФБЗ и 90% полимера ПВП (препарат № 3);

фенасал:ПВП = 1:9, содержащая 10% фенасала и 90% полимера ПВП (препарат № 4).

Изучение процесса растворения полученных препаратов показало, что они обладают повышенной (до 27 раз) растворимостью (табл. 1), что предполагало изменение их антигельминтной активности.

Препараты № 1, 2 и 3 были испытаны в дозе 5 мг/кг живой массы овец по активному действующему веществу (АДВ), препарат № 4 был испытан в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг по АДВ.

Препарат № 1 испытан на 31 овце, препарат № 2 – на 18 овцах, препарат № 3 – на 10 овцах, препарат № 4 в дозах 5 мг/кг и 10 мг/кг был испытан на 4 овцах (каждая доза).

Результаты антигельминтных испытаний показали (табл. 2), что препарат № 1 проявляет довольно высокое антигельминтное действие на гельминтов овец.

Так, до дачи препарата № 1 в дозе 5 мг/кг (по АДВ албендазола) овцы были инвазированы маршаллагиями на 88,8%, нематодирусами на 58,0%, другими желудочно-кишечными стронгилятами (остертагии, трихостронгилюсы и др.) на 80,6%, фасциолами – на 96,7%, мониезиями – на 6,4%, а общая инвазированность составила 96,7%. Через 5 дней после дачи овцам препарата № 1 экстенсивность инвазии этими гельминтами составила соответственно 58,0%, 3,2%, 9,6%, 5,8%, 0% и 83,8%. Несмотря на то что ЭИ (как отдельные гельминты, так и общая) снизилась незначительно, интенсивность инвазии была значительно снижена после дачи препаратов. Так, среднее количество яиц маршаллагий до дачи препарата составило 6,5 экз., а после дачи препарата снизилось

почти в 3 раза – 2,4 экз. Эти показатели в отношении нематодировов составили соответственно 3,7 и 1,0 экз.; в отношении других желудочно-кишечных стронгилят – 13,1 и 1,3 экз.; в отношении фасциол – 25,7 и 2,2 экз., среднее количество яиц мониезий у двух инвазированных этими гельминтами овец в пробах фекалий обнаружено по 50 экз. яиц, а после дачи препарата они были свободными от этой инвазии. Интен-

сивазированность (ИИ) всеми гельминтами также резко снизилась: через 5 дней после дачи препарата среднее количество яиц снизилось с 44,5 до 3,2 экз. (в 13,4 раза). Следовательно, препарат № 1 оказывает достаточно высокое антигельминтное действие на основные, наиболее широко распространенные гельминты овец и может быть рекомендован для применения в ветеринарной практике.

Таблица 2

Биологическая эффективность механокомпозиций албендазола (АБЗ), фенбендазола (ФБЗ) и фенасала с полимерами против гельминтов овец (по данным гельминтооскопии)

Препараты и дозы, по АДВ	Кол-во овец в опыте	Период опыта	Инвазированность											
			маршаллаг.		нематодир.		др. ж-к строн.		фасциолы		мониезии		всеми гельминт.	
			ЭИ, гол., %	сред. кол-во яиц	ЭИ, гол., %	сред. кол-во яиц	ЭИ, гол., %	сред. кол-во яиц	ЭИ, гол., %	сред. кол-во яиц	ЭИ, гол., %	сред. кол-во яиц	ЭИ, гол., %	сред. кол-во яиц
Препарат № 1, 10% АБЗ; 5 мг/кг	31	До дачи препарата	26 83,8	6,5	15 48,3	3,7	25 80,6	13,1	30 96,7	25,7	2 6,4	50,0	30 96,7	44,5
		Через 5 дней после дачи препарата	18 58,0	2,4	1 3,2	1	3 9,6	1,3	8 25,8	2,2	–	–	26 83,8	3,2
Препарат № 2, 10% АБЗ; 5 мг/кг	18	До дачи препарата	16 88,8	9,5	12 66,6	5,6	13 72,2	25,3	16 88,8	24,6	1 5,5	50,0	18 100,0	54,6
		Через 5 дней после дачи препарата	9 50,0	1,7	–	–	1 5,5	1,0	5 27,7	1,8	–	–	9 50,0	2,6
Препарат № 3, 10% ФБЗ; 5 мг/кг	10	До дачи препарата	10 100,0	3,4	10 100,0	4,1	10 100,0	20,2	10 100,0	18,9	3 30	130	10 100,0	58,2
		Через 5 дней после дачи препарата	5 50,0	1,8	–	–	–	–	5 50,0	1,6	–	–	8 80,0	2,1
Препарат № 4, 10% фенасала; 5 мг/кг	4	До дачи препарата	3 75,0	6,3	4 100,0	6,5	4 100,0	78,5	4 100,0	65	1 25	50,0	4 100,0	167
		Через 5 дней после дачи препарата	4 100,0	8,7	4 100,0	3,7	4 100,0	78,5	4 100,0	65	–	–	4 100,0	40,0
Препарат № 4, 10% фенасала; 10 мг/кг	4	До дачи препарата	4 100,0	8,7	4 100	6,2	4 100,0	47	3 75,0	22,0	–	–	4 100,0	37,0
		Через 5 дней после дачи препарата	4 100,0	5,5	3 75,0	7,0	3 75,0	7,0	4 100,0	44,2	–	–	4 100,0	66,2

Аналогично высокие результаты получены при испытании препарата № 2 в дозе 5 мг/кг по АДВ, а именно инвазированных маршаллагиями на 88,8%, нематодирусами на 66,6%, другими желудочно-кишечными стронгилятами – 72,2%, фасциолами – 24,0%, мониезиями – 5,5%, всеми гельминтами – на 100%. После дачи препарата ЭИ этими гельминтами составила соответственно 50,0%, 0%, 5,5%, 27,7%, 0% и 50,0%. Заметно снизилась и ИИ, так как количество яиц в фекалиях овец после дачи препарата уменьшилось. Так, если до дачи препарата № 2 количество яиц маршаллагий в среднем у одного животного было 9,5 экз., нематодирусов – 5,6 экз., других стронгилят – 25,3, фасциол – 24,6, мониезий – 50,0, а ИИ всеми гельминтами по количеству яиц было 54,6 экз., то через 5 дней после дачи препарата было обнаружено в пробах фекалий овец яиц маршаллагий в среднем 1,7, других стронгилят – 1,0, фасциол – 1,8 экз., яиц нематодирусов и мониезий вообще не было обнаружено, а общая ИИ всеми гельминтам характеризовалась также низким количеством обнаруженных яиц – в среднем лишь 2,6 экз. Эти данные свидетельствуют о достаточно высокой эффективности препарата № 2 против гельминтов овец.

Еще более высокий антигельминтный эффект оказал препарат № 3, а именно все 10 овец были инвазированы (на 100%) маршаллагиями, нематодирусами, другими желудочно-кишечными стронгилятами, фасциолами. ЭИ мониезиями составила 30%, а всеми гельминтами, естественно, были заражены все 100% животных. Среднее количество яиц было: маршаллагиями 3,4 экз., нематодирусами 4,1, другими стронгилятами 20,2, фасциолами – 18,9, мониезиями – 130, всеми гельминтами – 58,2 экз. Через 5 дней после введения (дачи) овцам препарата № 3 они были заражены лишь маршаллагиями и фасциолами на 50%, причем количество яиц также было низким – 1,8 и 1,6 экз. соответственно. Общая ЭИ хотя осталась довольно высокой (80,0%), однако ИИ, судя по количеству яиц, была низкой: если до дачи препарата среднее количество яиц гельминтов составило 58,2 экз., то после дачи препарата оно снизилось в 27 раз и составило лишь 2,1 экз.

Совершенно неэффективным оказался препарат № 4, который в дозах 5 и 10 мг/кг не проявил достаточно высокого эффекта против маршаллагий, нема-

тодирусов, других желудочно-кишечных стронгилят и фасциол: отмечалось лишь некоторое снижение среднего количества яиц нематодирусов с 6,5 до 3,7 экз. и общей инвазированности всеми гельминтами – с 167,0 экз. до 40,0 экз. при даче препарата в дозе 5 мг/кг. А при даче препарата в дозе 10 мг/кг снижение количество яиц отмечалось лишь в отношении маршаллагий – с 8,7 до 5,5 экз., тогда как в отношении других гельминтов, т.е. нематодирусов, других желудочно-кишечных стронгилят, фасциол и общей ИИ всеми гельминтами, этот показатель через 5 дней после дачи овцам препарата увеличился в отношении нематодирусов: до дачи препарата он был 6,2 экз., а через 5 дней составил 7,0 экз., в отношении фасциол соответственно 22,0 и 44,2 экз., а общая ИИ – 37,0 и 66,2 экз. Только в отношении других стронгилят, кроме маршаллагий и нематодирусов, среднее количество яиц через 5 дней после дачи препарата значительно снизилось и составило лишь 7,0 яиц, тогда как до дачи препарата этот показатель был высоким – 47,0 экз.

Следует отметить, что среди 4 овец, на которых испытан препарат № 4 в дозе 5 мг/кг, одна овца (25%) была заражена мониезиями, при исследовании через 5 дней после дегельминтации она была свободна от инвазии. Однако этот результат, как и результаты, полученные при других гельминтозах, не являются существенным и не дают основания считать препарат № 4 достаточно эффективным против гельминтов овец.

Более того, препарат № 4 в дозе 10 мг/кг проявил токсическое действие: одна овца из 4 получавших данный препарат проявила признаки отравления в виде беспокойства, учащения пульса и дыхания, истечения пены изо рта, частого мочеиспускания. Эти клинические признаки средней степени отравления сравнительно быстро (через 1,5–2 часа) прошли, и овца начала принимать корм.

Таким образом, из испытанных нами препаратов препараты № 1, 2 и 3 проявили достаточно высокую антигельминтную эффективность против гельминтов овец в дозе 5 мг/кг (по АДВ), тогда как препарат № 4 в дозах 5 и 10 мг/кг не проявил ожидаемого антигельминтного эффекта на таких гельминтах, как маршаллагии, нематодирусы, другие желудочно-кишечные стронгиляты и фасциолы.

Таблица 3

Экстенс- и интенсэфективность (%) механокомпозиций албендазола (АБЗ), фенбендазола (ФБЗ) и фенасала с полимерами против гельминтов овец

Препараты и дозы	Маршаллагии		Нематодирусы		Др. ж-к стронгилят		Фасциолы		Мониезии		Все гельминты	
	ЭЭ	ИЭ	ЭЭ	ИЭ	ЭЭ	ИЭ	ЭЭ	ИЭ	ЭЭ	ИЭ	ЭЭ	ИЭ
Препарат № 1, 10% АБЗ; 5 мг/кг	30,0	75,0	97,0	93,0	89,0	99,0	74,0	98,0	100	100	20,0	93,0
Препарат № 2, 10% АБЗ; 5 мг/кг	40,0	92,0	100,0	100,0	94,0	100,0	80,0	98,0	100,0	100,0	50,0	97,0
Препарат № 3, 10% ФБЗ; 5 мг/кг	50,0	74,0	100,0	100,0	100,0	100,0	50,0	96,0	100,0	100,0	20,0	97,0
Препарат № 4, 10% фенасала; 5 мг/кг	0	0	0	50,0	0	93,0	0	70,0	100,0	100,0	0	77,0
Препарат № 4, 10% фенасала; 10 мг/кг	0	40,0	25,0	20,0	0	0	0	0	–	–	0	0

Результаты определения экстенсэфективности (ЭЭ) и интенсэфективности (ИЭ) испытанных препаратов показаны в табл. 3. Препарат № 1 показал 100%-ную экстенс- и интенсэфективность против мониезий, ЭЭ и ИЭ соответственно были: против маршаллагий 30,0 и 75,0%; против нематодирозов 69,7 и 93,0%; против других желудочно-кишечных стронгилят – 89,0 и 99,0%, против фасциол – 74,0 и 98,0%. Общая инвазированность овец всеми гельминтами снизилась до 20,0%, а ИЭ составила 93,0%.

Препарат № 2 полностью освободил овец от нематодирозов и мониезий (ЭЭ и ИЭ = 100%). Экстенсэфективность данного препарата против маршаллагий была 40,0%, против других желудочно-кишечных стронгилят – 94,0%, против фасциол – 80,0%, а ИЭ, соответственно, 92,0, 99,0 и 98,0%. ЭЭ в отношении общей зараженности овец всеми гельминтами составила лишь 50,0% при высокой ИЭ, равной 97,0%.

Препарат № 4 в дозах 5 и 10 мг/кг оказался неэффективным против маршаллагий, нематодирозов, других желудочно-кишечных стронгилят, фасциол, мониезий и всех гельминтов овец.

Препарат № 3 в дозе 5 мг/кг проявил высокую антигельминтную эффективность. Так, ЭЭ препарата против маршаллагий была 50,0% при достаточно высокой ИЭ = 74,0%, а против нематодирозов, других желудочно-кишечных стронгилят и мониезий этот препарат проявил 100%-ную

как экстенс-, так и интенсэфективность (ЭЭ и ИЭ). Эффективность препарата против фасциол была также удовлетворительной, т.е. ЭЭ, хотя и была равна 50,0%, то ИЭ была высокой – 96,0%. Общая антигельминтная эффективность была достаточно высокой (ЭЭ = 20,0%, ИЭ = 97,0%).

Сравнительно низкое антигельминтное действие на гельминтов овец оказал препарат № 4, который в дозе 5 мг/кг (по АДВ) показал нулевую («0») ЭЭ против всех гельминтов, кроме мониезий, и ИИ была против нематодирозов 50,0%, других желудочно-кишечных стронгилят 93,0%, фасциол – 70,0% и общей инвазии всеми гельминтами – 77,0%.

В другом опыте – при дозе 10 мг/кг – не был получен удовлетворительный результат:

– ЭЭ препарата против маршаллагий других желудочно-кишечных стронгилят и фасциол была равна «0», а против нематодирозов – 25,0%;

– ИЭ была низкой и составила против маршаллагий 40,0%, а против нематодирозов – 20,0%.

### Выводы

Применение метода механохимической модификации плохо растворимых субстанций албендазола, фенбендазола и фенасала водорастворимыми полимерами позволило получить твердые дисперсии препаратов, которые не только обладали повышенной растворимостью в воде (вплоть до 27 раз),

но проявили высокий антигельминтный эффект против широко распространенных гельминтов овец в дозе 5 мг/кг (по АДВ). И лишь препарат на основе фенасала в дозах 5 и 10 мг/кг (по АДВ) не показал антигельминтный эффект против маршаллагий, нематодирусов и других желудочно-кишечных стронгилят, но проявил 100 %-ный эффект против мониезий и 70 %-ный ИЭ – против фасциол.

#### Список литературы / References

1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. М.: РАСХН, 2009. 406 с.
2. Arkhipov I.A. Anthelmintics: pharmacology and application. M.: RASKhN, 2009. 406 p. (in Russian).
3. Vemula V.R., Lagishetty V., Lingala S. Solubility Enhancement Techniques. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research. 2010.vol. 5 (1). P. 41–51.
3. Wagh V.T., Wagh R.D. Solid Dispersion Techniques for Enhancement of Solubilization and Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. Rewiew. International Journal of Pharmacy & Technology. 2015. vol. 6. No. 4. P. 3027–3045.
4. Халиков С.С., Халиков М.С., Метелева Е.С., Гуськов С.А., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Буранбаев В.С., Фазлаев Р.Г., Галимова В.З., Галиуллина А.М. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов // Химия в интересах устойчивого развития. 2011. Т.19. № 6. С.705–710.
4. Khalikov S.S., Khalikov M.S., Meteleva E.S., Guskov S.A., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Buranbayev V.S., Fazlaev R.G., Galimova V.Z., Galiulina A.M. Mechanochemical modification of the properties of anthelmintic drugs // Chemistry for Sustainable Development. 2011. V. 19. № 6. P. 705–710 (in Russian).
5. 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. № 1–3. С. 741–749.
5. Dushkin A.V., Meteleva E.S., Chistyachenko Yu.S., Khalikov S.S. Mechanochemical production and properties of solid dispersions that form water-soluble supramolecular systems // Fundamental research. 2013. № 1–3. P. 741–749 (in Russian).
6. Никольский Я.Д. Методы качественного и количественного гельминтологического анализа при прижизненной диагностике гельминтозов мелкого рогатого скота // Труды Узбекского НИВИ. 1961. Т. 14. С. 153–159.
6. Nikolsky Ya.D. Methods of qualitative and quantitative helminthological analysis in the lifetime diagnosis of helminth infections in small ruminants // Trudy Uzbek NIVI. 1961. T. 14. P. 153–159 (in Russian).
7. Котельников Г.А. Гельминтологические исследования животных и окружающей среды. М.: Колос, 1984. 240 с.
7. Kotelnikov G.A. Helminthological studies of animals and the environment. M.: Kolos, 1984. 240 p. (in Russian).