

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ ИВЕРМЕКТИНА И АЛЬБЕНДАЗОЛА ПРИ КИШЕЧНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗАХ ОВЕЦ В РЕСПУБЛИКЕ АЛТАЙ

^{1,4}В. А. Марченко, доктор биологических наук, профессор
²С.С. Халиков, доктор технических наук, старший научный сотрудник
³Е. А. Ефремова, кандидат ветеринарных наук, доцент
^{1,4}Ю.А. Василенко, соискатель
⁵М.С. Халиков, соискатель

Ключевые слова: овцы, кишечные стронгиляты, трихоцефалы, мониезии, зараженность, арабиногалактан, ивермектин, альбендазол, механообработка, эффективность

¹Горно-Алтайский НИИ сельского хозяйства – филиал
Федерального Алтайского научного центра
агробиотехнологий, с. Майма, Россия

²Институт элементоорганических соединений РАН, Москва, Россия

³Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока СФНЦА РАН,
п. Краснообск, Россия

⁴Горно-Алтайский государственный университет, Горно-Алтайск, Россия

⁵Общество с ограниченной ответственностью «НВЦ Агроветзащита», Москва, Россия
E-mail: oestrus@mail.ru

Реферат. *Цель работы – показать перспективность использования арабиногалактана для механохимической модификации физико-химических и биологических свойств антигельминтных субстанций и оценить паразитоцидную эффективность композиций ивермектина (ИВЕР) и альбендазола (АБЗ) с арабиногалактаном (АГ) в виде твердых дисперсий (ТД) при кишечных гельминтозах овец. Испытывали композиции новых препаратов с действующим веществом (ДВ) ивермектина с тремя партиями арабиногалактана различных производителей в соотношении 1:10 и композиции ИВЕР+АБЗ+АГ в соотношении 1 : 1 : 10. Опыты по изучению паразитоцидной активности композиций при кишечных гельминтозах проводились на отаре спонтанно инвазированных овец в Шебалинском районе Республики Алтай, где по принципу аналогов были сформированы 16 опытных и 2 контрольные группы животных. Препараты задавались овцам индивидуально в виде водной суспензии перорально, композиции ИВЕР+АГ – в дозировке по ивермектину 0,1; 0,05 и 0,025 мг на 1 кг массы животного, композиции ИВЕР+АБЗ+ АГ – из расчета по ДВ ивермектина 0,1 и 0,2 , альбендазола 1, 2, 3 и 5 мг на 1 кг массы животного. Проведенными исследованиями показано, что паразитоцидная активность лабораторных образцов механокомпозиций ивермектина и различных по степени очистки партий АГ не имеет существенных различий. Предполагается возможность использования в композициях паразитоцидов для животных нефармакопейного образца АГ, что, в свою очередь, позволит значительно снизить себестоимость препарата. Эффективность композиции ИВЕР+АГ в дозе 0,1 мг на 1 кг массы животного существенно превышает таковую исходного препарата. Механокомпозиция ИВЕР+АБЗ+АГ с дозировкой ивермектина 0,2 мг и альбендазола 2 мг на 1 кг массы животного высокоэффективна (100%) против кишечных гельминтов овец и предполагает возможность существенного (пятикратного) снижения дозировки АБЗ в композиции с АГ без потери гельминтоцидной активности.*

THE EFFECT OF SOLID DISPERSIONS OF IVERMECTIN AND ALBENDAZOLE WHEN SHEEP EXPERIENCING NODULAR WORM DISEASE IN THE REPUBLIC OF ALTAI

^{1,4} Marchenko V.A., Doctor of Biological Sc., Professor

² Khalikov S.S., Doctor of Technical Sc., Senior Research Fellow

³ Efremova E.A., Candidate of Veterinary Sc., Associate Professor

^{1,4} Vasilenko Iu.A., PhD-student

⁵ Khalikov M.S., PhD-student

¹Gorno-Altai Research Institute of Agriculture – the branch of Federal Altai Research Centre of Agricultural Biotechnologies, Maima, Russia

²Institute of Organoelemental compounds RAS, Moscow, Russia

³Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far east Siberian Federal Research Centre of Agricultural Biotechnologies RAS, Krasnoobsk, Russia

⁴ Gorno-Altai State University, Gorno-Altai, Russia

⁵ООО “NVC Agrovetzschita”, Moscow, Russia

Key words: sheep, intestinal helminths, whipworms, moniesia, invasion, Arabinogalactan, ivermectin, albendazole, mechanical processing, effect.

Abstract. The paper demonstrates the prospects of applying Arabinogalactan for mechanochemical modification of physicochemical and biological properties of antihelminthic substance. The study evaluates the parasitocidal effect of ivermectin (IVER) and albendazole (ABZ) compounds with Arabinogalactan (AG) in the form of solid dispersions (RD) in sheep intestinal helminthiasis. The authors tested compositions of new specimens with the active substance (DV) of ivermectin with three batches of arabinogalactan from different manufacturers in the ratio of 1:10 and compositions of IVER+ABZ+AG in the ratio of 1:1:10. The experiments on parasitocidal activity of compositions in intestinal helminthiasis were carried out on spontaneously invaded sheep in Shebala district of the Republic of Altai, where 16 experimental and 2 control groups of animals were arranged following the principle of analogues. The sheep received the specimens on an individual basis: as a water suspension orally; composition of IVER+AG dosed as 0,1; 0,05 and 0,025 mg per a kilo of animal weight; composition of IVER+ABZ+AG - in calculation of IVER+ABZ - 0,1 and 0,2 mg of water suspension, albendazole 1, 2, 3 and 5 mg per 1 kg of animal weight. The experiment has shown that parasitocidal activity of laboratory samples of mechanical compositions of ivermectin and different in degree of purification of AB lots do not differ significantly. It is supposed that parasitocidal compositions can be used for non-pharmacopoeia AG samples of animals, which will reduce significantly the cost of the specimen. The efficiency of the composition of IVER+AG dosed 0.1 mg per 1 kg of animal weight is significantly higher than that of the initial specimen. Mechanical composition IVER+ABZ+AH dosed 0.2 mg of hemectin and 2 mg of albendazole per a kilo of animal weight is highly effective (100%) against sheep intestinal helminths and it assumes the possibility of significant (five times) decrease of AHZ dose in the composition with AH without loss of helminthocidal activity.

Зоопаразитокомплекс овец Горного Алтая характеризуется разнообразием и представлен практически всеми основными классами возбудителей – нематодами, трематодами, цестодами, насекомыми, паукообразными и пентастомами, с учетом редких нозоформ это более 30 заболеваний. Сложившаяся эпизоотическая обстановка предполагает привлечение

в систему мероприятий комплексных паразитоцидных средств широкого спектра действия с целью минимизации объема и кратности применения препаратов [1, 2]. Терапия животных при гельминтозах базируется на применении широкого круга антигельминтных препаратов, многие из которых, ввиду плохой растворимости, часто не обеспечивают необ-

ходимую эффективность, и для ее достижения приходится использовать их завышенные дозировки. Может оказаться перспективным направлением повышение растворимости при создании паразитоцидов на основе известных антигельминтиков путем механохимической модификации этих субстанций с водорастворимыми полимерами, в частности, с арабиногалактаном (АГ). При совместной механообработке субстанций антигельминтиков с АГ получаются супрамолекулярные комплексы, которые существенно повышают их растворимость, биодоступность и эффективность, что, в свою очередь, дает возможность кратного снижения дозировки действующего вещества (ДВ) препаратов [3]. Улучшение фармакологических свойств препаратов достигается за счет их направленного транспорта (Drug Delivery System) в заданную область, органы или клетки как организма хозяина, так и паразита. В настоящее время на примере использования ряда субстанций (альбендазол, триклабендазол, фенбендазол и др.) была показана высокая паразитоцидная эффективность супрамолекулярных комплексов с полимерами [3, 4]. Для механохимической модификации и дальнейшего практического применения может быть перспективен альбендазол (АБЗ). Антигельминтную активность имеют не только молекулы самого АБЗ, но и его первичного метаболита – сульфоксида, что обеспечивает повышенную эффективность препарата. Недостатком официального АБЗ является его низкая водорастворимость и обусловленная этим низкая абсорбция и биодоступность при пероральной даче препарата. Проведенными исследованиями показано, что включение АБЗ в комплекс с арабиногалактаном, выделяемым из древесины лиственниц *Larix sibirica* и *Larix gmelini*, позволяет многократно увеличивать его водорастворимость и нематодоцидную активность при отсутствии токсичности [5]. Кроме того, арабиногалактан обладает иммуномодулирующим действием, и применение его на животных благоприятно сказывается на кишечной микрофлоре. Испытаниями на телятах, поросятах и бройлерах установлено, что АГ поддерживает в желудочно-кишечном

тракте животных уровень бифидобактерий и лактобацилл, за счет чего улучшается эффективность питания, повышаются приросты, снижается потребность в обычных антибиотиках [6-8]. Арабиногалактан применяется при производстве различных препаратов (пищевые и кормовые добавки, фармацевтические средства и др.). В зависимости от целевого использования он может иметь различные химико-биологические характеристики и стоимость, что во многом определяет перспективы его использования в животноводстве и ветеринарии.

Цель настоящей работы – показать перспективность использования арабиногалактана, в том числе и местного производства, для механохимической модификации физико-химических и биологических свойств антигельминтных субстанций и оценить паразитоцидную эффективность механокомпозиций ивермектина и альбендазола при кишечных гельминтозах овец.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Для выполнения исследования были использованы субстанции: ивермектин (ИВЕР) – субстанция серии 0315110205 (содержание 97,5%) производства Shandong Qilu King-Phar Pharmaceutical Co. Ltd. (КНР); альбендазол (АБЗ) – субстанция серии 61014102 (сод. 98,0%) производства Changzhou Jialing Medicine Industry Co.Ltd. (КНР). Полисахарид арабиногалактан (АГ) использован трех серий от двух производителей: арабиногалактан фармакопейный из лиственницы сибирской *Larix sibirica* (ТУ 9363-021-39094141-08, Иркутский Институт химии СО РАН, серия 02042013), обозначенный АГ-1; арабиногалактан технический из лиственницы сибирской *Larix sibirica*, Краснообск, ЧП «Чепурин С.П.», серия 18022015 – АГ-2; арабиногалактан очищенный из лиственницы сибирской *Larix sibirica*, Краснообск, ЧП «Чепурин С.П.», серия 20072016 – АГ-3.

Процесс механохимической модификации ивермектина арабиногалактанами проводили в капролоновом барабане (объем 300 мл) при ве-

совом соотношении компонентов 1:10 в условиях, описанных нами ранее [5]. По аналогичной методике проводилась совместная механическая обработка субстанций альбендазола и ивермектина с арабиногалактаном при весовом соотношении компонентов 1: 1: 10. Полученные при этих обработках твердые дисперсии (ТД) представляли собой легкосыпучие порошки бежевого цвета с повышенной водорастворимостью, которая определялась по ранее описанной методике [9]. ТД лекарственных препаратов являются промежуточными формами, которые используются в приготовлении различных лекарственных форм (порошки, таблетки, гранулы и пр.) [10]. ТД используются для повышения биологической доступности малорастворимых лекарственных веществ (ЛВ), а в настоящее время они являются самостоятельными лекарственными формами для ряда коммерческих препаратов известных компаний, таких как Abbott, VIP Pharma, Tibotec и др. [11]. Полученные нами ТД названы механокомпозициями, т.к. они приготовлены методом механохимической модификации изучаемых субстанций полисахаридом АГ.

Комиссионные опыты по изучению паразитоцидной активности полученных механокомпозиций ивермектина и альбендазола при кишечных гельминтозах проводились на отаре спонтанно инвазированных овец ИП «Чичинов В.Ю.» Шебалинского района Республики Алтай. Для проведения испытаний подбирались опытные и контрольные группы животных по принципу аналогов. Перед постановкой опыта было проведено обследование 30 голов овец методом овоскопии по Фюллеборну с камерой ВИГИС [12] на зараженность кишечными гельминтами. Перед обработкой все подопытные животные были взвешены и забиркованы.

Для опыта по оценке эффективности механокомпозиций ивермектина с тремя партиями АГ при кишечных нематодозах овец формировали 12 опытных (по 5 голов) и 1 контрольную группы (20 голов) животных. В августе 2016 г. испытали 3 образца композиций ИВЕР+АГ и 1 образец исходного ивермектина. Препараты задавали овцам индиви-

дуально в виде водной суспензии перорально, из шприца с резиновой трубочкой на корень языка, в дозировке по ивермектину по 0,1, 0,05 и 0,025 мг на 1 кг массы животного.

Для второго опыта по оценке эффективности композиций ивермектина и альбендазола с АГ формировали 4 опытных (по 10 голов) и 1 контрольную группы (20 голов) животных. Опыт проведен в ноябре 2016 г. на фоне низкой зараженности животных кишечными гельминтами. Препараты задавали внутрь, как и в первом опыте, в виде водной суспензии. Испытывались композиции ИВЕР+АБЗ+АГ из расчета по ДВ ивермектина 0,1 и 0,2, альбендазола – 1, 2, 3 и 5 мг на 1 кг массы животного.

В обоих опытах через 15 дней после дачи препаратов исследовали фекалии от опытных и контрольных животных методом овоскопии по Фюллеборну. При обследованиях выводились показатели зараженности: ЭИ, % – экстенсивность инвазии, доля зараженных животных; ИО – индекс обилия, среднее количество яиц в 1 г фекалий (я/г.ф.) на одно обследованное животное. Для оценки паразитоцидной активности препаратов рассчитывались показатели: ЭЭ, % – экстенсэффективность, доля освободившихся от паразитов животных по отношению к контролю (не обработанные); ИЭ, % – интенсэффективность, снижение среднего показателя числа яиц по отношению к контролю (не обработанные) по формулам, предложенным Непоклоновым А.А. и Талановым Г.А. [13]. По мере необходимости цифровые материалы опытов подвергали статистической обработке с использованием программы STATISTICA 6.0 [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Приготовленные механокомпозиции ивермектина и арабиногалактанов (АГ-1, АГ-2 и АГ-3) обладали повышенной водорастворимостью (табл. 1).

Увеличение растворимости должно было сказаться и на результатах биологических испытаний, т.к. общеизвестно, что раствори-

Таблица 1

Анализ водорастворимости композиций ивермектина и альбендазола
Analysis of ivermectin and albendazole water solubility

Образец	Растворимость	
	абсолютная, мг/л	увеличение, раз
Ивермектин (ИВЕР), исходная субстанция	12,6	-
Препарат 1 (ИВЕР : АГ-1=1 : 10)	135,3	10,7
Препарат 2 (ИВЕР : АГ-2=1 : 10)	147,9	11,7
Препарат 3 (ИВЕР : АГ-3=1 : 10)	146,5	11,6
АБЗ : ИВЕР : АГ-3=1 : 1 : 10	129,3	10,3
Альбендазол (АБЗ), исходная субстанция	1,0	-
АБЗ : ИВЕР : АГ-3=1 : 1 : 10	32,8	33,0

мость препарата существенно влияет на его биодоступность и другие химико-биологические характеристики.

Перед постановкой опытов было проведено обследование фекалий от 30 голов овец на зараженность кишечными гельминтами. В результате исследования были получены следующие результаты: нематодами животные заражены на 98 %, из них стронгилятами – 95,0% при ИО 1875,3 я/г. ф., трихоцефалами –

85,0 % при ИО 95,6 я/г. ф., нематодамирами – 64,0% при ИО 139 я/г.ф., цестоды были представлены мониезиями, зараженность животных составила 26,6 % при ИО 651,5 я/г.ф. Данный уровень зараженности животных является высоким и может служить надежной основой при оценке паразитоцидной активности препаратов.

В результате постановки опыта по оценке эффективности образцов композиций

Таблица 2

Эффективность композиции ивермектина и арабиногалактана при кишечных нематодозах овец
(Республика Алтай, Шебалинский район)

Effect of ivermectin and Arabinogalactan composition when sheep experiencing intestinal nematodosis (the Republic of Altai, Shebalinskiy region)

Показатели	Подотряд Strongylata			Род <i>Nematodirus</i>			Род <i>Trichocephalus</i>		
	АГ-1	АГ-2	АГ-3	АГ-1	АГ-2	АГ-3	АГ-1	АГ-2	АГ-3
<i>Ивермектин 0,1 мг на 1 кг м.ж. + АГ</i>									
ЭИ,%	40,0	60,0	40,0	0	0	0	0	20,0	0
ИО, я/г.ф.	41,1±31,0	49,4±22,0	22,8±18	0	0	0	0	1,9	0
ЭЭ,%	55,6	33,4	55,6	100,0	100,0	100,0	100,0	77,8	100,0
ИЭ,%	96,8	96,2	98,3	100,0	100,0	100,0	100,0	97,8	100,0
<i>Ивермектин 0,05 мг на 1 кг м.ж. + АГ</i>									
ЭИ,%	80,0	80,0	80,0	20,0	20,0	20,0	0	0	40,0
ИО, я/г.ф.	682,1 ±446,0	271,7 ±166,0	1098,0 ±517,0	2,2	3,1	1,9	0	0	2,5 ±1,6
ЭЭ,%	11,2	11,2	11,2	63,7	63,7	63,7	100,0	100,0	0
ИЭ,%	46,8	78,8	14,4	98,1	94,4	96,6	100,0	100,0	97,1
<i>Ивермектин 0,025 мг на 1 кг м.ж. + АГ</i>									
ЭИ,%	100,0	100,0	100,0	60,0	40,0	40,0	20,0	40,0	40,0
ИО, я/г.ф.	1077,0 ±583,0	427,1 ±211,0	1062,0 ±437,0	35,7 ±20,2	24,1 ±14,0	35,2 ±23,5	14,0 ±7,5	65,5± 23,8	23,7 ±14,4
ЭЭ,%	0	0	0	0	27,3	27,3	0	0	0
ИЭ,%	16,0	66,7	17,2	69,3	79,3	69,8	40,0	23,4	72,3
<i>Ивермектин исходный 0,1 мг на 1 кг м.ж.</i>									
ЭИ,%	60,0			40,0			20,0		
ИО, я/г.ф.	311,6±177			32,0±1,3			12,1±2,5		
ЭЭ,%	33,4			63,7			63,7		
ИЭ,%	75,8			72,5			89,6		
<i>Контроль</i>									
ЭИ,%	90,0			55,0			35,0		
ИО, я/г.ф.	1282,1±83,1			116,0±34,5			85,5±43,8		

ивермектина (табл. 2) с тремя партиями арабиногалактана (АГ-1, АГ-2 и АГ-3) при кишечных нематодозах не выявлено значимых различий в их гелминтоцидной активности. Паразитоцидная эффективность различных образцов ивермектина в дозе 0,1 мг на 1 кг массы животного колебалась в узких пределах. Так, показатели эффективности против гелминтов подотряда Strongylata составили: ЭЭ – 33,4–55,6%, ИЭ – 96,2–98,3%, родов *Nematodirus*: ЭЭ и ИЭ 100% и *Trichocephalus*: ЭЭ – 77,8–100,0%, ИЭ – 97,8–100,0%. Сходный характер паразитоцидной активности ивермектина с различными партиями АГ наблюдался и при дозировке препарата 0,05 и 0,025 мг на 1 кг массы животного. В целом трудно отдать предпочтение по эффективности какому-либо образцу в зависимости от использованных партий АГ.

В большей степени на эффективность механокомпозиций ивермектина повлияла величина его дозировки. Так, при дозе ивермектина 0,1 мг на 1 кг массы животного ЭЭ при нематодозах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) находилась в пределах 33,4 – 100%, среднее значение уровня эффективности – 80,3±8,6%, ИЭ – 96,2 – 100%, среднее значение – 98,8±0,5%. При дозе 0,05 мг на 1 кг массы животного показатели составили: ЭЭ – 0 – 100%, среднее значение – 47,2±13,0%; ИЭ – 14,4 – 100%, среднее значение – 80,7±10,1%. При дозировке препарата 0,025 мг на 1 кг массы животного показатели составили соответственно: ЭЭ – 0 – 27,3%, среднее значение – 6,1±4,0%; ИЭ – 16,0 – 79,3%, среднее значение – 50,4±8,7%. Во всех выборках с понижением дозы препарата достоверно снижались значения показателей эффективности ($P < 0,01$).

Экстенсэффективность исходного ивермектина в дозе 0,1 мг на 1 кг массы животного при нематодозах ЖКТ находилась в пределах 33,4–63,7% при среднем значении уровня 53,6±10,1%, интенсэффективность 72,5–89,6% при среднем значении уровня 79,3±5,2%. В итоге эффективность композиции ивермектина в этой же дозировке оказалась существенно выше ($P < 0,01$). По резуль-

татам опыта наиболее приемлемой по эффективности можно считать механокомпозицию ивермектина с АГ в дозе 0,1 мг на 1 кг массы животного. В результате проведенных испытаний не выявлено существенной разницы в гелминтоцидной активности композиций ивермектина с АГ против различных групп нематод ЖКТ (подотряда Strongylata, родов *Nematodirus* и *Trichocephalus*).

Таким образом, проведенный опыт позволяет заключить, что паразитоцидная активность лабораторных образцов механокомпозиций ивермектина и различных по степени очистки партий АГ не имеет существенных различий, вследствие чего предполагается возможность использования в механокомпозициях паразитоцидов для животных неофицинального АГ, что, в свою очередь, позволит значительно снизить себестоимость препарата.

При контроле инвазионных заболеваний животных всегда приходится иметь дело с комплексом паразитических видов различной таксономической принадлежности. При этом на первый план выдвигаются требования по широте паразитоцидного спектра препаратов, которые в основном обеспечиваются использованием комплекса ДВ. В разработанной механокомпозиции применены два ДВ – ивермектин, обладающий выраженной нематодоцидной и инсектоакарицидной активностью, и альбендазол, характеризующейся высокой эффективностью против круглых и ленточных червей.

Во втором опыте (табл. 3) проведена оценка эффективности механокомпозиции ИВЕР+АБЗ+АГ в соотношении 1 : 1 : 10 при кишечных гелминтозах овец (подотряда Strongylata, родов *Nematodirus*, *Trichocephalus* и *Moniezia*).

Композиция с дозировкой по ивермектину 0,1 мг, альбендазолу – 5 мг на 1 кг массы животного показала 100%-ю эффективность против всех групп гелминтов.

Дозировка по ивермектину 0,2 мг и альбендазолу 5 мг на 1 кг массы животного оказалась достаточно эффективной против нематод (ЭЭ – 60–100%, ИЭ – 89,6–100%).

Таблица 3

Эффективность композиции ивермектина и альбендазола с арабиногалактаном при кишечных гельминтозах овец (Республика Алтай, Шебалинский район)
Effect of ivermectin and albendazole combined with Arabinogalactan composition when sheep experiencing intestinal helminthosis (the Republic of Altai, Shebalinskiy region)

Вариант	Показатели	Подотряд Strongylata	Род		
			<i>Trichocephalus</i>	<i>Nematodirus</i>	<i>Moniezia</i>
Ивермектин 0,1 мг + альбендазол 5 мг + АГ	ЭИ, %	0	0	0	0
	ИО я/г.ф.	0	0	0	0
	ЭЭ, %	100	100	100	100
	ИЭ, %	100	100	100	100
Ивермектин 0,2 мг + альбендазол 1 мг + АГ	ЭИ, %	10	0	10	20
	ИО я/г.ф.	2,0±0,6	0	1,0±0,6	4,6±1,2
	ЭЭ, %	75	100	60	0
	ИЭ, %	92,9	100	89,6	23,4
Ивермектин 0,2 мг + альбендазол 2 мг + АГ	ЭИ, %	0	0	0	0
	ИО я/г.ф.	0	0	0	0
	ЭЭ, %	100	100	100	100
	ИЭ, %	100	100	100	100
Ивермектин 0,2 мг + альбендазол 3 мг + АГ	ЭИ, %	0	0	0	0
	ИО я/г.ф.	0	0	0	0
	ЭЭ, %	100	100	100	100
	ИЭ, %	100	100	100	100
Контроль	ЭИ, %	40	15	25	10
	ИО, я/г.ф.	28,2±3,1	3,6±0,9	9,6±2,0	6,0±2,1

Дозировка по ивермектину 0,2 мг и альбендазолу 1,0 мг на 1 кг массы животного достаточно эффективна против нематод (ЭЭ – 60–100%, ИЭ – 89,6–100%), но неэффективна против мониезий.

Дозировки по ивермектину 0,2 мг и альбендазолу 2,0 и 3,0 мг на 1 кг массы животного показали 100%-ю эффективность как против нематод, так и цестод.

По результатам опыта можно заключить, что механокомпозиция ИВЕР+АБЗ+АГ с дозировкой по ивермектину 0,2 мг и альбендазолу 2,0 мг на 1 кг массы животного высокоэффективна против кишечных гельминтов овец и, вероятно, должна быть достаточно активной против паразитических членистоногих.

Проведенный опыт показывает возможность существенного (пятикратного) снижения дозировки АБЗ в композиции с АГ без потери гельминтоцидной эффективности.

ВЫВОДЫ

1. Паразитоцидная активность лабораторных образцов механокомпозиций ивермекти-

на и различных по степени очистки партий АГ не имеет существенных различий.

2. Предполагается возможность использования в композициях паразитоцидов для животных неофициального АГ, что, в свою очередь, позволит значительно снизить себестоимость препарата.

3. Эффективность механокомпозиции ивермектина с АГ в дозе 0,1 мг на 1 кг массы животного существенно превышает таковую исходного препарата.

4. Не выявлено существенных различий в гельминтоцидной активности композиций ивермектина с АГ против различных групп нематод ЖКТ (подотряда Strongylata, родов *Nematodirus* и *Trichocephalus*).

5. Механокомпозиция ИВЕР+АБЗ+АГ в соотношении 1 : 1 : 10 с дозировкой по ивермектину 0,2 мг и альбендазолу 2 мг на 1 кг массы животного высокоэффективна (100%) против кишечных гельминтов овец и предполагает возможность существенного (пятикратного) снижения дозировки АБЗ в композиции с АГ без потери гельминтоцидной эффективности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Марченко В.А., Ефремова Е.А., Василенко Ю.А. Кишечные гельминтозы овец Центрального Алтая и эффективность применения противопаразитарных кормовых гранул при некоторых инвазиях // Рос. паразитол. журн. – 2010. – Вып. 2. – С. 37 – 42.
2. Марченко В.А., Василенко Ю.А., Ефремова Е.А. Эффективность комплексных паразитоцидных средств в овцеводстве Горного Алтая // Вестн. Алт. гос. аграр. ун-та, –2017. – № 10. – С. 105 – 113.
3. Супрамолекулярные комплексы антгельминтных бензимидазольных препаратов, получение и свойства / И.А. Архипов, С.С. Халиков, А.В. Душкин [и др.]. – М., 2017. – 90 с.
4. Комиссионное и производственное испытание супрамолекулярного комплекса триклабендазола трикафасцид при фасциолезе крупного рогатого скота / М.Б. Мусаев, М.С. Халиков, М.В. Миленина [и др.] // Рос. паразитол. журн. – 2018. – Т. 12, №1. – С. 76 – 80.
5. Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе с полисахаридами / С.С. Халиков, Ю.С. Чистяченко, А.В. Душкин [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2015. – Т. 23, №5. – С. 567 – 577.
6. Медведева С.А., Александрова Г.П., Сайботалов М.Ю. Арабиногалактан лиственницы сибирской – природный иммуномодулятор // Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения: материалы 5-го Междунар. съезда. – СПб. – Петродворец, 2001. – С. 104 – 105.
7. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы – свойства и перспективы использования (обзор) // Химия раст. сырья. – 2003. – №1.- С. 27-37.
8. Polysaccharide-oligoamine based conjugates for gene delivery / T. Assam, H. Elyahu, L. Shapira [et al.] // Journal Med. Chem. – 2002. – Vol. 45, N 9. – P. 1817 – 1824.
9. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ //Фундаментал. исслед. – 2013. – № 1, ч. 2. – С.448 – 455.
10. Тенцова А.И., Добротворский А.Е. Твёрдые дисперсные системы в фармации // Фармация. – 1981. – № 2. – С.65–69.
11. Kalia A., Poddar M. Solid Dispersions: an Approach towards Enhancing Dissolution Rate- a Review// Int. J. Pharm. Sci. – 2011. – Vol. 3, Is. 4. – P. 9–19.
12. Котельников Г. А. Гельминтологические исследования животных и окружающей среды. – М.: Колос, 1984. – 240 с.
13. Непоклонов А.А., Таланов Г.А. О методах учета эффективности применения инсектицидов для борьбы с подкожным оводом // Ветеринария. – 1966. – № 8. – С. 58 – 60.
14. Снедекор Д. У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии. – М.: Сельхозгиз, 1961. – 503 с.

REFERENCES

1. Marchenko V.A., Efremova E.A., Vasilenko Yu.A. *Rossiiskii parazitologicheskii zhurnal*, 2010, No. 2, pp. 37 – 42. (In Russ.)
2. Marchenko V.A., Vasilenko Yu.A., Efremova E.A. *Vestnik Altaiskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*, Barnaul, 2017, No. 10, pp. 105-113. (In Russ.)
3. Arkhipov I.A., Khalikov S.S., Dushkin A.V., Varlamova A.I., Musaev M.B. *Supramolekulyarnye komplekсы antgel'mintnykh benzimidazol'nykh preparatov, poluchenie i svoistva* (Supramolecular complexes of anthelmintic benzimidazole preparations, preparation and properties), Moscow, 2017, 90 p.
4. Musaev M.B., Khalikov M.S., Milenina M.V., Dzhamalova A.Z., Bersanova Kh.I., Iriskhanov I.V. *Rossiiskii parazitologicheskii zhurnal*, 2018, No. 1(12), pp. 76 – 80. (In Russ.)
5. 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. *Khimiya v interesakh ustoichivogo razvitiya*, 2015, No. 5(23), pp. 567-577. (In Russ.)

6. Medvedeva S.A., Aleksandrova G.P., Saibotalov M.Yu. *Aktual'nye problemy sozdaniya novykh lekarstvennykh preparatov prirodnoho proiskhozhdeniya* (Actual Problems of Creating New Medicines of Natural Origin), Proceeding of 5th International Congress, Saint Petersburg, 2001, pp. 104-105. (In Russ.)
7. Medvedeva E.N., Babkin V.A., Ostroukhova L.A. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2003, No. 1, pp. 27-37. (In Russ.)
8. Assam T., Eliyahu H., Shapira L., Linial M., Barenholz Y., Domb A.J. Polysaccharide-oligoamine based conjugates for gene delivery, *Journal Med. Chem.*, 2002, No. 9(45), pp. 1817-1824.
9. Dushkin A.V., Suntsova L.P., Khalikov S.S. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2013, No. 1, part 2, pp. 448-455. (In Russ.)
10. Tentsova A.I., Dobrotvorskii A.E. *Farmatsiya*, 1981, No. 2, pp.65-69. (In Russ.)
11. Kalia A., Poddar M. Solid Dispersions: an Approach towards Enhancing Dissolution Rate – a Review, *Int J Pharm Pharm Sci.*, 2011, Vol 3, Issue 4, pp.9-19.
12. Kotel'nikov G. A. *Gel'mintologicheskie issledovaniya zhivotnykh i okru-zhayushchei sredy* (Helminthological studies of animals and the environment. – Moscow: Kolos, 1984, 240 p.
13. Nepoklonov A.A., Talanov G.A. *Veterinariya*, Moscow, 1966, No. 8, pp. 58-60. (In Russ.)
14. Snedekor D. U. *Statisticheskie metody v primenenii k issledovaniyam v sel'skom khozyaistve i biologii* (Statistical methods applied to research in agriculture and biology), Moscow: Selkhozgiz, 1961, pp. 503.