

Научная статья

УДК 619:616.995.1-085

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-450-456>

Эффективность комбинированных микронизированных лекарственных форм на основе никлозамида и альбендазола при ботриоцефалезе карпов

Татьяна Анатольевна Васильева¹, Дмитрий Петрович Скачков²

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

¹ershova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7616-5077>

²skachkov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4254-6522>

Аннотация

Цель исследований – разработка и испытание новых комбинированных лекарственных форм при ботриоцефалезе карпов в садковом хозяйстве.

Материалы и методы. Разработаны комбинированные микронизированные лекарственные формы на основе никлозамида и альбендазола, наработаны лабораторные партии лекарственных форм препаратов и лечебных кормов с этими формами препаратов, установлена степень инвазированности рыб ботриоцефалюсами в вегетационный период и эффективность предварительных испытаний комбинированных микронизированных лекарственных форм на основе никлозамида и альбендазола при ботриоцефалезе карпов в условиях инкубационного цеха садкового рыбоводческого хозяйства согласно общепринятым методикам. Дана оценка эффективности применения комбинированных микронизированных лекарственных форм на основе никлозамида и альбендазола.

Результаты и обсуждение. Предварительные испытания комбинированных микронизированных лекарственных форм на основе альбендазола и никлозамида в составе лечебных кормов при однократном применении в дозе 5% от массы рыб (дозы по ДВ 50 и 40 мг/кг соответственно) показали экстенсивность, равную 100% при интенсивности 100% и экстенсивность 60% при интенсивности 77,8%.

Ключевые слова: микронизированные лекарственные формы, альбендазол, никлозамид, эффективность, ботриоцефалез, карп

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук, составляющей основу государственного задания № FGUG-2022-0012 без привлечения дополнительных источников финансирования.

Выражаем особую благодарность руководителю АО «Черепетский рыбхоз» В. Т. Орлову и рыбоводу Ю. А. Пуховскому за помощь при проведении исследований.

Прозрачность финансовой деятельности: в представленных материалах или методах авторы не имеют финансовой заинтересованности.

Конфликт интересов отсутствует

Для цитирования: Васильева Т. А., Скачков Д. П. Эффективность комбинированных микронизированных лекарственных форм на основе никлозамида и альбендазола при ботриоцефалезе карпов // Российский паразитологический журнал. 2022. Т. 16. № 4. С. 450–456.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-450-456>

© Васильева Т. А., Скачков Д. П., 2022



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

Original article

The efficacy of combined micronized Niclosamide- and Albendazole-based dosage forms against bothriocephalosis of cyprinids

Tatyana A. Vasilyeva¹, Dmitry P. Skachkov²

¹⁻² All-Russian Scientific Research Institute for Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plant – a branch of the Federal State Budget Scientific Institution "Federal Scientific Centre VIEV", Moscow, Russia

¹ ershova@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7616-5077>

² skachkov@vniigis.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4254-6522>

Abstract

The purpose of the research is to develop and test new combined dosage forms against bothriocephalosis of cyprinids in the cage culture fishery.

Materials and methods. Combined micronized Niclosamide- and Albendazole-based dosage forms were developed; lab-scale batches of dosage forms of drugs and medicated feeds were developed with these drug forms; Bothriocephalus sp. infection rate in fish was determined during the growing period; and preliminary test effectiveness was confirmed for combined micronized niclosamide- and albendazole-based dosage forms against bothriocephalosis in cyprinids in the incubation shop of a cage culture fishery according to standard practices. The efficacy was assessed for combined micronized niclosamide- and albendazole-based dosage forms.

Results and discussion. The preliminary tests of combined micronized Albendazole- and Niclosamide-based dosage forms as part of medicated feeds showed 100% extense-effectiveness with 100% intense-effectiveness, and 60% extense-effectiveness with 77.8% intense-effectiveness when administered once at a dose of 5% of the fish weight (doses for the active substance of 50 and 40 mg/kg, respectively).

Keywords: micronized dosage forms, Albendazole, Niclosamide, efficacy, bothriocephalosis, carp

Acknowledgements. This study was sponsored by the Russian Federation Ministry of Education and Science within the Program for Fundamental Scientific Research of the State Academies of Sciences, which forms the basis of State Task FGUG-2022-0012 without additional funding attracted.

We express our special gratitude to V. T. Orlov, Director of Cherepetsky Fish Farm, JSC (Cherepetsky Rybkhoz), and Fish Farmer Yu. A. Pukhovskiy for their assistance in the research.

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

There is no conflict of interests

For citation: Vasilyeva T. A., Skachkov D. P. The efficacy of combined micronized Niclosamide- and Albendazole-based dosage forms against bothriocephalosis of cyprinids. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2022;16(4):450–456. (In Russ.).

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2022-16-4-450-456>

© Vasilyeva T. A., Skachkov D. P., 2022

Введение

Рыбоводство – это одна из важных отраслей сельскохозяйственного комплекса, позволяющая обеспечить продовольственную безопасность за счет получения качественной товарной рыбы.

Доля качественного животного белка из гидробионтов в мире составляет 25% от об-

щего числа пищевых животных белков, что в значительной мере снижает недостаток белка большей части населения Земли [8].

Согласно Стратегии развития агропромышленного и рыбохозяйственного комплексов Российской Федерации на период до 2030 г., утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации от 12 апреля 2020 г.

№ 993-р, предусмотрено довести производство продукции товарной аквакультуры, включая посадочный материал, к 2030 г. до 618 тыс. тонн. В первом квартале 2022 г. рост объемов производства товарной рыбы, включая посадочный материал, составил 4,2% к уровню первого квартала 2021 г.

Несмотря на ежегодный рост объемов производства, товарная аквакультура является наиболее уязвимой отраслью животноводства в части профилактики, лечения болезней объектов аквакультуры и обеспечения лекарственными и профилактическими препаратами предприятий аквакультуры. Эпизоотическое благополучие рыбоводных хозяйств в значительной степени определяет развитие товарного рыбоводства и обеспечивает до 20% прироста товарной продукции.

Гельминтозы рыб, в частности цестодозы, широко распространены во всем мире и являются одной из серьезных проблем ветеринарии, как в развитых, так и в развивающихся странах. Гельминтозы наносят серьезный ущерб здоровью и продуктивности рыб.

Наиболее действенным способом профилактики и терапии гельминтозов являются фармакологические препараты, массовое применение которых в агропромышленном комплексе началось в середине XX столетия. Согласно данным Т. Б. Калинниковой и др. в настоящее время отмечается снижение эффективности многих антигельминтиков. Частая профилактическая дегельминтизация, длительное применение лекарств с одинаковым механизмом действия и применение субтерапевтических доз препаратов способствуют увеличению числа паразитов, резистентных к антигельминтным препаратам [3].

В настоящее время на территории Российской Федерации официально разрешены к применению в аквакультуре 8 препаратов, из них 3 препарата обладают цестодоцидным действием (микросал, феномикс и альбен® гранулы). Так как микросал и феномикс являются аналогами и обладают одинаковым механизмом действия, это способствует снижению эффективности их применения в товарном рыбоводстве [6, 10].

Поскольку новые антигельминтные субстанции создаются гораздо медленнее, чем возникают нечувствительные к ним паразиты, то в качестве одной из мер замедления

возникновения лекарственной устойчивости паразитов следует рассматривать создание комбинированных препаратов из существующих в настоящее время антигельминтиков, обладающих цестодоцидным действием.

Исходя из вышеизложенного, нами были разработаны комбинированные лекарственные формы на основе никлозамида и альбендазола, которые были испытаны при ботриоцефалезе карпов в условиях садкового рыбоводческого хозяйства.

Материалы и методы

Работа проведена в лаборатории экспериментальной терапии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН и в садковом рыбоводческом хозяйстве АО «Черепетский рыбхоз» (г. Суворов Тульской области).

Для наработки лекарственных форм препаратов и для приготовления лечебных кормов в качестве наполнителя использовали экструдированный корм в виде мини-гранул премиум-класса со средним размером частиц 1,1 мм. Корма BIOMAR (Дания) по сравнению с кормами отечественного производства имеют более длительный срок хранения, в своем составе содержат большее количество белка и более низкий уровень жира.

В лаборатории экспериментальной терапии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН разработана рецептура двух комбинированных микронизированных лекарственных форм (КМЛФ) альбендазола и никлозамида для профилактики и лечения цестодозов рыб. Данные формы получили название АН 3/2 и АН2/2 и имели в своем составе корм BIOMAR inicio plus m, альбендазол, никлозамид и вспомогательные компоненты.

В дальнейшем была проведена наработка лечебных кормов на основе КМЛФ и в условиях хозяйства они были испытаны при ботриоцефалезе карпов. В каждом лечебном корме содержалось по 2% лекарственной формы АН 3/2 и АН2/2.

Для установления степени инвазированности рыб цестодами в АО «Черепетский рыбхоз» предварительно проведено эпизоотическое обследование годовиков карпа. Клинический осмотр рыбы проводили выборочно непосредственно при вылове гидробионтов из садков по общеизвестной методике. Отловленных годовиков карпа подвергали па-

тологоанатомическому вскрытию. Исследования проводили согласно «Инструкции о мероприятиях по борьбе с ботриоцефалезом рыб в прудовых хозяйствах и садковых хозяйствах на водоемах-охладителях ТЭС и АЭС» [4].

Патологоанатомическое вскрытие проводили по общепринятой методике [1]. После этого определяли экстенсивность и интенсивность инвазии рыб ботриоцефалюсами.

Испытание экспериментальных партий лечебных гранулированных комбикормов с КМЛФ на основе никлозамида и альбендазола проведено в середине июля 2022 г.

Для проведения испытаний лечебных кормов с КМЛФ из садка № 22 на 2 понтонной линии (рис. 1) было отловлено 6 кг карпа, которые были разделены на 3 группы массой по 2 кг каждая.



Рис. 1. Дополнительная секция на понтонной линии № 2 в АО «Черепетский рыбхоз»

[Fig. 1. Additional section on the pontoon line No. 2 in JSC "Cherepetsky fish farm"]

Годовики карпа были доставлены в нижний инкубационный цех хозяйства (рис. 2) и посажены по 3 лоткам размером $5 \times 1 \times 1$ м (уровень воды в лотках составил 0,6 м) (рис. 3). Гидрохимические параметры воды соответствовали норме (температура воды в лотках – $26,2^{\circ}\text{C}$, содержание растворенного кислорода

– $5,49 \text{ мг/дм}^3$). В течение всего времени проводили ежедневные замеры температуры воды в лотках и содержания растворенного кислорода с помощью анализатора МАРК-302М. Для визуального контроля поедаемости лечебных кормов на дне лотков были установлены кормушки (кюветы) размером 50×35 см.

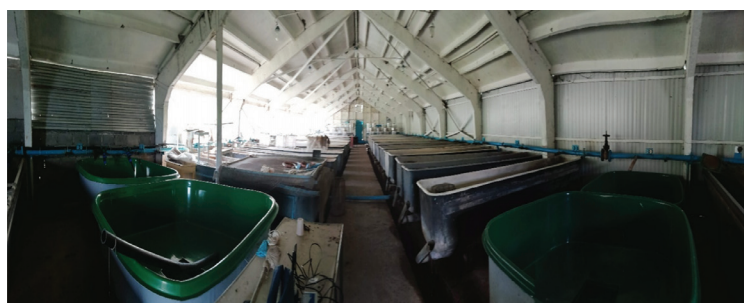


Рис. 2. Нижний инкубационный цех АО «Черепетский рыбхоз»

[Fig. 2. Lower incubation shop JSC "Cherepetsky fish farm"]

После пересадки в лотки рыба была оставлена до вечера для акклиматизации от стресса, связанного с отловом, перевозкой и пересадкой.

В 20 ч было проведено пробное кормление обычным гранулированным комбикормом, не содержащим КМЛФ, рыба брала корм охотно, отклонений в физиологическом состоянии не отмечено. Отхода рыбы, связанного со стрессовыми факторами при отлове, перевозке и пересадке, отмечено не было.

Эффективность экспериментальных партий лечебных гранулированных комбикормов с

КМЛФ АН3/2 и АН2/2 учитывали по результатам гельминтологического вскрытия всех рыб из подопытных и контрольной групп на 4-е сутки после лечебного кормления.



Рис. 3. Опытные лотки в нижнем инкубационном цеху АО «Черепетский рыбхоз»

[Fig. 3. Experimental trays in the lower incubation shop of JSC "Cherepetsky fish farm"]

Результаты и обсуждение

13 июля 2022 г. в АО «Черепетский рыбхоз» проведено обследование годовиков карпа на зараженность ботриоцефалюсами в 8 садках. С этой целью из 3 садков на дополнительной секции второй понтонной линии было отловлено по 20 годовиков карпа из каждого садка. Средняя навеска рыб составила 42 ± 2 г. В результате гельминтологического вскрытия было установлено, что зараженными ботриоцефалюсами оказались годовики карпа из садка № 22. При этом экстенсивность инвазии составила 50% при интенсивности инвазии 1,8 гельминтов на одну рыбу.

14 июля 2022 г. в 9 ч. утра проведен контрольный осмотр рыбы для оценки физиологического состояния, нарушений не отмечено. После этого было проведено лечебное кормление. Лечебные корма задавали из расчета 5% от массы рыбы в лотках в кормушки, установленные на дне лотков. Первая группа рыб получила КМЛФ с АН 3/2; вторая группа рыб – с АН 2/2. Дозы КМЛФ по ДВ составили соответственно 50 и 40 мг/кг.

В подопытных группах лечебные корма были съедены рыбами в течение 1 часа, рыба брала корм охотно, отмечены частые подходы к месту кормления.

В течение первых суток и на протяжении всего опыта проводилось визуальное наблюдение за состоянием годовиков карпа, признаков интоксикации, гибели, отклонений в поведенческих реакциях и физиологическом состоянии отмечено не было.

Гидрохимические параметры воды на момент проведения лечебного кормления и в дальнейшем соответствовали допустимым значениям. В день начала опыта температура воды в лотках составляла $26,2^\circ\text{C}$, содержание растворенного кислорода – $5,49 \text{ мг/дм}^3$. Температура воды в лотках на первые сутки после лечебного кормления составила $26,0^\circ\text{C}$, на вторые – $24,9^\circ\text{C}$, на третьи – $25,5^\circ\text{C}$; содержание растворенного кислорода – $5,29 \text{ мг/дм}^3$ и $5,79 \text{ мг/дм}^3$ соответственно.

В течение 3 суток после применения лечебных кормов проводилось кормление рыбы обычным гранулированным комбикормом, не содержащим препаратов, из расчета 5% от массы рыбы один раз в сутки в утренние часы. Отклонений в поведении и физиологическом состоянии не отмечали.

На четвертые сутки после лечебного кормления провели гельминтологическое вскрытие по 20 рыб из двух подопытных и одной контрольной групп для установления эффективности дегельминтизаций. Результаты приведены в таблице 1.

На протяжении многих лет в АО «Черепетский рыбхоз» проводятся испытания различных противопаразитарных препаратов при ботриоцефалезе карпов [2, 5, 6, 7, 9]. Разработанные и испытанные в условиях хозяйства комбинированные лекарственные формы никлозамида и альбендазола показали эффективность на одном уровне с классическим препаратом (микросалом), используемым в настоящее время для терапии ботриоцефалеза карповых рыб.

Заключение

В лаборатории экспериментальной терапии ВНИИП – филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН в 2022 г. была разработана рецептура двух КМЛФ на основе альбендазола и никлозамида.

Предварительные испытания КМЛФ на основе альбендазола и никлозамида в составе лечебных кормов при однократном применении в дозе 5% от массы рыб (дозы по ДВ 50 и 40 мг/кг соответственно) показали экстенсивность, равную 100% при интенсивности 100% и экстенсивность 60% при интенсивности 77,8% соответственно.

Таблица 1 [Table 1]

**Эффективность лечебных кормов на основе комбинированных микронизированных лекарственных форм
никлозида и альбендазола при ботриоцефалезе карпов**

[Efficiency of medicated feeds based on combined micronized dosage forms of Niclosamide and Albendazole
at bothriocephalosis of carp]

Показатель [Index]	Опытная группа № 1 (лечебный корм с КМЛФ АН3/2) [Experimental group No. 1 (medicated food with KMLF AN3/2)]	Опытная группа № 2 (лечебный корм с КМЛФ АН2/2) [Experimental group No. 2 (medicated food with KMLF AN2/2)]	Контроль [Control]
Число рыб в группе, экз. [Number of fish in the group, sp.]	41	42	42
Масса группы рыб, кг [Mass of fish group, kg]	2	2	2
Средняя масса рыбы, г [Average weight of fish, g]	42±2		
Доза лечебного корма, % [Dose of therapeutic feed, %]	5	5	-
Доза лечебного корма, г [Dose of therapeutic feed, g]	100	100	-
Доза по ДВ, мг/кг [Dose according to AS, mg/kg]	50	40	-
Результаты вскрытия рыб [Fish autopsy results]			
Исследовано рыб, экз. [Fish studied, sp.]			
до обработки [before treatment]	20	20	20
после обработки [after treatment]	20	20	20
Инвазировано рыб, экз., (%) [Infected fish, sp., (%)]			
до обработки [before treatment]	10 (50)		
после обработки [after treatment]	0	4	10 (50)
Обнаружено гельминтов, экз.			
до обработки [before treatment]	18		
после обработки [after treatment]	0	4	18
ЭЭ, % [EE, %]	100	60	-
ИЭ, % [IE, %]	100	77,8	-

Список источников

1. Быховская-Павловская И. Е. Паразиты рыб: Руководство по изучению. Л.: Наука. 1985. 118 с.
2. Еришова Т. А. Феномикс и альбен гранулы для терапии цестодозов рыб семейства карповых (Cyprinidae) и их фармакотоксикологическая характеристика: автореф. дис... канд. вет. наук. М., 2010. 22 с.
3. Калинин Т. Б., Гайнутдинов М. Х., Шагидуллин Р. Р. Устойчивость к антигельминтным препаратам: проблема и пути ее решения // Ветеринарный врач. 2018. № 5. С. 36-41.
4. Сборник инструкций по борьбе с болезнями рыб. М., 1998. 310 с.
5. Скачков Д. П., Пуховский Ю. А., Орлов В. Т. Сезонная динамика зараженности карпов ботриоцефалами в садковом хозяйстве при новых условиях содержания // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 1. С. 45-51. doi: 10.31016/1998-8435-2018-12-1-45-51
6. Скачков Д. П., Пуховский Ю. А., Орлов В. Т. Применение кормолекарственной смеси с микросалом при ботриоцефалезе карпов в садковом рыбноводческом хозяйстве // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 2. С. 85-90.
7. Скачков Д. П., Пуховский Ю. А., Орлов В. Т. Динамика зараженности ботриоцефалюсами мальков и сеголетков карпа в тепловодном садковом хозяйстве при естественной температуре воды // Российский паразитологический журнал. 2019. № 4. С. 67-72.
8. Таразевич Е. Инновации в создании кроссов карпа с высокими товарными признаками // Наука и инновации. 2021. № 8 (222). С. 41-44.
9. Skachkov D. P., Safiullin R. T. Bothriocephaly of carp in a warm-water tank farm under natural conditions of fish keeping (dynamics of infection, therapeutic and preventive measures). IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2021; 677 (5): 052064. doi: 10.1088/1755-1315/677/5/052064.
10. Skachkov D., Thakahova A. Bothriocephalus spp. infection of Cyprinidae: epizootology, clinical features and pathogenesis, diagnostics, therapeutic and prophylactic measures. AGROFOR International Journal. 2018; 3 (2): 91-96.

Статья поступила в редакцию 29.09.2022; принята к публикации 10.10.2022

Об авторах:

Васильева Татьяна Анатольевна, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0002-7616-5077, ershova@vniigis.ru

Скачков Дмитрий Петрович, ВНИИП – фил. ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН (117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28), Москва, Россия, кандидат ветеринарных наук, ORCID ID: 0000-0003-4254-6522, dmptsk2009@yandex.ru

Вклад соавторов:

Васильева Татьяна Анатольевна – обзор и проведение исследований, анализ и интерпретация полученных данных, подготовка статьи.

Скачков Дмитрий Петрович – научное руководство, разработка рецептуры и наработка лекарственных форм, анализ и интерпретация полученных данных, критический анализ материала, подготовка статьи.

Авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

References

1. Bykhovskaya-Pavlovskaya I. E. Fish Parasites: Study Guide. L.: Nauka (Science), 1985; 118. (In Russ.)
2. Ershova T. A. Fenomix and Alben granules to treat cestode infections in fish of the family Cyprinidae and their pharmaco-toxicological characteristics: autoref. dis.... Cand. Sc. Vet. M., 2010; 22. (In Russ.)
3. Kalinnikova T. B., Gainutdinov M. Kh., Shagidullin R. R. Anthelmintic resistance: a problem and solution methods. *Veterinarnyy vrach = Veterinarian*. 2018; 5: 36-41. (In Russ.)
4. Collected instructions to control fish diseases. M., 1998; 310. (In Russ.)
5. Skachkov D. P., Pukhovskiy Yu. A., Orlov V. T. Seasonal dynamics of Bothriocephalus sp. infection in cyprinids in the cage culture fishery under new keeping conditions. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12 (1): 45-51. (In Russ.) doi: 10.31016/1998-8435-2018-12-1-45-51
6. Skachkov D. P., Pukhovskiy Yu. A., Orlov V. T., The use of a medicated feed mixture with Microsalum against bothriocephalosis of cyprinids in the cage culture fishery. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2018; 12 (2): 85-90. (In Russ.) doi: 10.31016/1998-8435-2018-12-2-85-90
7. Skachkov D. P., Pukhovskiy Yu. A., Orlov V. T. Dynamics of infection of fry and fingerlings of carp with Bothriocephalus sp. in warm-water cage culture fishery at natural water temperature. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2019; 13 (4): 67-71. (In Russ.) doi: 10.31016/1998-8435-2019-13-4-67-71
8. Tarazevich E. Innovations in carp crosses with high commercial characteristics. *Nauka i innovatsii = Science and Innovations*. 2021; 8 (222): 41-44. (In Russ.)
9. Skachkov D. P., Safiullin R. T. Bothriocephaly of carp in a warm-water tank farm under natural conditions of fish keeping (dynamics of infection, therapeutic and preventive measures). *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*. 2021; 677 (5): 052064. doi: 10.1088/1755-1315/677/5/052064.
10. Skachkov D., Thakahova A. Bothriocephalus spp. infection of Cyprinidae: epizootology, clinical features and pathogenesis, diagnostics, therapeutic and prophylactic measures. *AGROFOR International Journal*. 2018; 3 (2): 91-96.

The article was submitted 29.09.2022; accepted for publication 10.10.2022

About the authors:

Vasilyeva Tatyana A., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Cand. Sc. Vet., ORCID ID: 0000-0002-7616-5077, ershova@vniigis.ru

Skachkov Dmitry P., VNIIP – FSC VIEV (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218), Moscow, Russian Federation, Cand. Sc. Vet., ORCID ID: 0000-0003-4254-6522, dmptsk2009@yandex.ru

Contribution of co-authors:

Vasilyeva Tatyana A. – review and research, obtained data analysis and interpretation, article preparation.

Skachkov Dmitry P. – academic supervision, formulation development and dosage form development, obtained data analysis and interpretation, critical analysis of the material, article preparation.

All authors have read and approved the final manuscript.