

Лечение и профилактика

УДК 619:616.995.1-085

DOI:

Поступила в редакцию 01.10.2015

Принята в печать 19.01.2016

Для цитирования:

Варламова А. И., Лимова Ю. В., Садов К. М., Садова А. К., Белова Е. Е., Радионов А. В., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Скира В. Н., Архипов И. А. Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах овец. // Российский паразитологический журнал. – М., 2016. – Т.35. – Вып. 1. – С.

For citation:

Varlamova A. I., Limova Yu. V., Sadov K. M., Sadova A. K., Belova E. E., Radionov A. V., Halikov S. S., Chistyachenko Yu.S., Dushkin A.V., Skira V.N., Arkhipov I.A. Efficacy of the supramolecular complex of Fenbendazole against nematodiasis in sheep. Russian Journal of Parasitology, 2016, V.35, Iss.1, pp.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА ФЕНБЕНДАЗОЛА ПРИ НЕМАТОДОЗАХ ОВЕЦ

Варламова А. И.¹, Лимова Ю. В.², Садов К. М.², Садова А. К.², Белова Е. Е.¹, Радионов А. В.¹, Халиков С. С.³, Чистяченко Ю. С.⁴, Душкин А. В.⁴, Скира В. Н.⁵, Архипов И. А.¹

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений им. К. И. Скрябина

117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28, e-mail: arkhipov@vniigis.ru

² Самарская научно-исследовательская ветеринарная станция,

e-mail: samnivs@mail.ru

³ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, д. 28, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

⁴ Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН

630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, д. 28, e-mail: dushkin@solid.nse.ru

⁵ Федеральное агентство научных организаций

119334, Москва, Ленинский проспект, д. 32а, e-mail: akvet@mail.ru

Реферат

Цель исследования – изучение антигельминтной эффективности супрамолекулярного комплекса фенбендазола против разных видов нематод у овец.

Материалы и методы. Опыты проводили на молодняке овец, спонтанно инвазированном желудочно-кишечными стронгилятами (48 гол.), *Dictyocaulus filaria* (42 гол.), *Strongyloides papillosus* (21 гол.) и *Trichocephalus ovis* (24 гол.). При каждом гельминтозе овцам разных групп задавали однократно перорально супрамолекулярный комплекс фенбендазола в дозе 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ в сравнении с базовым препаратом фенбендазолом в дозах 1,0 и 3,0 мг/кг. Контролем служила группа овец, не получавшая препарат. Эффективность препаратов учитывали по результатам копрооволарвоскопических исследований методом флотации и Бермана до и через 18 сут после дегельминтизации. Учет активности препаратов проводили по типу «контрольный тест».

Результаты и обсуждение. Изучена антигельминтная эффективность и установлена терапевтическая доза супрамолекулярного комплекса фенбендазола, полученного по механохимической технологии с адресной доставкой Drug Delivery System. Комплекс в дозах 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ показал соответственно 100; 93,4 и 78%-ную эффективность при

стронгилятозах пищеварительного тракта, 100; 92,4 и 76,0%-ную – против *D. filaria*. Эффективность комплекса в дозе 3,0 мг/кг составила против *S. papillosus* 100 % и против *T. ovis* 98,3 % при 10–13%-ной эффективности базового препарата – фенбендазола в дозе 1,0 мг/кг. Терапевтическая доза супрамолекулярного комплекса при основных нематодозах овец составила 3,0 мг/кг по ДВ.

Ключевые слова: овцы, *Strongylata*, *Dictyocaulus filaria*, *Strongyloides papillosus*, *Trichocephalus ovis*, супрамолекулярный комплекс, фенбендазол, эффективность.

Введение

Фенбендазол (панакур) – препарат из группы бензимидазолов обладает широким спектром действия [3, 4]. Он эффективен при нематодозах животных в дозе 7,5–10 мг/кг, против протостронгилид – в дозе 15 мг/кг, при фасциолезе и дикроцелиозе – в дозе 100 мг/кг [1]. Препарат менее активен при трихоцефалезе и стронгилоидозе [3]. Кроме того, известно, что фенбендазол согласно биофармацевтической классификации FDA относится к IV классу препаратов с низкой проницаемостью и растворимостью, т. е. имеет плохую биодоступность [8]. Следовательно, данный антигельминтик нуждается в технологиях повышения его водорастворимости.

Для повышения растворимости лекарств используют различные физико-химические методы: уменьшение размеров частиц, модификация кристаллической структуры, получение твердых дисперсий лекарственных веществ с наполнителями и т. д. [5, 6]. Управление солюбилизационными характеристиками лекарственных веществ является одним из основных направлений в разработках современных систем доставки лекарств Drug Delivery System [2].

В связи с этим большой интерес представлял поиск путей повышения эффективности фенбендазола и расширения спектра его действия путем использования механохимических подходов, методов комплексообразования типа «гость-хозяин» и приемов нанотехнологии для улучшения растворимости, проницаемости и, как следствие, биодоступности фенбендазола.

Цель нашей работы – оценка антигельминтных свойств супрамолекулярного комплекса фенбендазола (СМКФ), полученного по технологии механохимической модификации субстанции с использованием адресной доставки Drug Delivery System с полимером растительного происхождения – арабиногалактаном.

Материалы и методы

Испытание супрамолекулярного комплекса фенбендазола проводили в ООО «Агроресурс» Пестравского района Самарской области на 48 головах молодняка овец, спонтанно инвазированных нематодирусами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят, а также на 42 головах, инвазированных *Dictyocaulus filaria*, 21 голове, зараженных *Strongyloides papillosus* и 24 овцах, инвазированных *Trichocephalus ovis*. При стронгилятозах кишечника и диктиокаулезе животных разделили на 6 равноценных групп по 7–8 голов в каждой. Животным 1, 2 и 3-й групп вводили перорально однократно супрамолекулярный комплекс фенбендазола в дозах 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг по ДВ. Овцы 4 и 5-й групп получали базовый препарат – субстанцию фенбендазола в дозах соответственно 1,0 и 5,0 мг/кг. Животные 6-й группы препарат не получали и служили контролем. При стронгилоидозе и трихоцефалезе испытание комплекса фенбендазола проводили в дозе 3,0 мг/кг по ДВ в сравнении с базовым препаратом – фенбендазолом в терапевтической дозе 5,0 мг/кг. Животные контрольной группы препарат не получали.

Эффективность препаратов учитывали по результатам копрооволарвоскопических исследований фекалий до и через 18 сут после дегельминтизации методом флотации и Бермана. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных яиц и/или личинок нематод [1]. Полученные

результаты обработали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

При желудочно-кишечных стронгилятозах молодняка овец полученные результаты приведены в таблице 1 и свидетельствуют о различной степени эффективности супрамолекулярного комплекса фенбендазола в разных дозах.

Комплекс в дозе 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ проявил соответственно 100; 93,4 и 78,0%-ную эффективность по результатам исследований проб фекалий методом флотации. Животные полностью освободились от стронгилят после применения комплекса в дозе 3,0 мг/кг (ЭЭ 100 %). 7 из 8 овец также оказались свободными от нематод после введения препарата в дозе 2,0 мг/кг. Получено 93,4%-ное снижение числа яиц стронгилят в фекалиях. После дачи комплекса в дозе 1,0 мг/кг 5 из 8 животных оказались свободными от инвазии. Эффективность составила 78,0 %.

Эффективность базового препарата – субстанции фенбендазола составила в дозе 5,0 мг/кг 99,4 и в дозе 1,0 мг/кг 13,0 %.

Инвазированность овец контрольной группы в период опыта существенно не изменилась ($P > 0,05$).

На основании полученных результатов терапевтической дозой СМКФ при стронгилятозах пищеварительного тракта рекомендуем считать дозу 3,0 мг/кг по ДВ.

При диктиокаулезе молодняка овец результаты испытания СМКФ приведены в таблице 2, из которой следует, что препарат в дозах 3,0; 2,0 и 1,0 мг/кг по ДВ показал соответственно 100; 92,6 и 76,0%-ную эффективность.

Таблица 1

Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в опыте типа «контрольный тест»

Препарат	Доза, мг/кг, по ДВ	Число овец	Освободилось от инвазии, гол.	Среднее число яиц нематод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц нематод, %
				до опыта	после лечения	
СМКФ	3,0	8	8	151,3±7,7	0	100
СМКФ	2,0	8	7	144,2±7,9	9,6	93,41
СМКФ	1,0	8	5	145,8±7,5	32,0	78,03
Субстанция фенбендазола	5,0	8	7	148,4±8,1	0,88	99,40
Субстанция фенбендазола	1,0	8	0	146,7±7,8	126,7	13,0
Контрольная группа	–	8	0	142,2±8,4	145,6±8,6	–

Таблица 2

Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при диктиокаулезе молодняка овец

Препарат	Доза, мг/кг, по ДВ	Число овец	Освободилось от инвазии, гол.	Среднее число личинок нематод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа личинок нематод, %
				до лечения	после лечения	
СМКФ	3,0	7	7	7129,7±7,6	0	100
СМКФ	2,0	7	6	131,4±7,5	10,0±1,2	92,6
СМКФ	1,0	7	3	134,0±8,1	32,4±4,6	76,0
Фенбендазол	5,0	7	6	130,5±7,8	3,4±0,6	97,5
Фенбендазол	1,0	7	0	132,2±7,6	118,4±6,3	12,3
Контрольная группа	–	7	0	132,3±7,7	135,0±7,5	–

Субстанция фенбендазола в дозе 5,0 и 1,0 мг/кг проявила соответственно 97,5 и 12,3%-ную эффективность. Инвазированность животных контрольной группы в период опыта существенно не изменялась. Число личинок *D. filaria* в 1 г фекалий составило в начале и конце опыта соответственно $132,3 \pm 7,7$ и $135,0 \pm 7,5$ экз.

Таким образом, СМКФ в дозе 3,0 мг/кг показал 100%-ный эффект при диктикаулезе овец. Эту дозу рекомендуем как терапевтическую.

При стронгилоидозе ягнят результаты испытания СМКФ (табл. 3) свидетельствуют о 100%-ной эффективности комплекса фенбендазола в дозе 3,0 мг/кг по ДВ. Базовый препарат – субстанция фенбендазола проявил в дозе 5,0 мг/кг 94,0%-ный эффект. Инвазированность животных контрольной группы в период опыта существенно не изменилась ($P > 0,05$).

Таблица 3

Эффективность СМКФ при стронгилоидозе ягнят

Препарат	Доза, мг/кг, по ДВ	Число ягнят	Освободило от инвазии, голов	Среднее число яиц нематод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц нематод, %
				до опыта	после лечения	
СМКФ	3	7	7	$114,2 \pm 9,3$	0	100
Субстанция фенбендазола	5	7	5	$117,4 \pm 9,7$	$7,0 \pm 0,8$	94,03
Контрольная группа	–	7	0	$115,6 \pm 9,5$	$117,2 \pm 9,3$	–

Таким образом, СМКФ в дозе 3,0 мг/кг по ДВ показал 100%-ную эффективность при стронгилоидозе ягнят.

При трихоцефалезе овец результаты испытания препаратов (табл. 4) свидетельствуют о высокой эффективности СМКФ в дозе 3,0 мг/кг против трихоцефалов. Получена 98,3%-ная эффективность СМКФ в испытанной дозе при трихоцефале молодняка овец. Базовый препарат – субстанция фенбендазола в дозе 5,0 мг/кг проявил 92,63%-ный эффект. Инвазированность животных контрольной группы в период опыта существенно не отличалась ($P > 0,05$).

Таблица 4

Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при трихоцефалезе овец

Препарат	Доза, мг/кг, по ДВ	Число овец	Освободил от инвазии, голов	Среднее число яиц нематод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц нематод, %
				до опыта	после лечения	
СМКФ	3	8	6	$130,6 \pm 10,3$	$2,2 \pm 0,3$	98,31
Субстанция фенбендазола	5	8	4	$129,2 \pm 9,8$	$9,6 \pm 0,8$	92,63
Контрольная группа	–	8	0	$127,8 \pm 9,7$	$130,1 \pm 9,8$	–

Таким образом, СМКФ в дозе 3,0 мг/кг по ДВ показал 98,3%-ную эффективность при трихоцефалезе овец.

Супрамолекулярный комплекс фенбендазола, полученный по технологии механохимической модификации субстанции с использованием адресной доставки Drug

Delivery System, в уменьшенной дозе 3,0 мг/кг по ДВ показывает 100%-ную эффективность при диктиокаулезе, стронгилоидозе и стронгилятозах пищеварительного тракта и 98,3%-ную активность при трихоцефалезе овец.

Литература

1. Архипов И. А. Антигельминтики: Фармакология и применение. – М., 2009. – 406 с.
2. Душкин А. В., Сунцов Л. П., Халиков С. С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 1 (часть 2). – С. 448–457.
3. Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole // *Vet. Rec.* – 1982. – V. 78, No. 3. – P. 876–877.
4. Düwell D., Strasser H. Wirkung von Fenbendazol bei parasitischen Krankheiten. *Dtsch. Tierarztl. Wsch.*, 1978, vol. 85, no. 2, pp. 239–241.
5. Kalpana P., Manish S., Dinesh S.K., Surenda J.K. Solid dispersion: approaches, technology involved, unmet need & challenges // *Drug Invent. Today*. – 2010. – V. 2, No. 7. – P. 349–357.
6. Krishnaian Y. S. R. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs // *J. Bioequival. Bioavailab.* – 2010. – V. 2, No. 2. – P. 28–36.
7. Shinde A. J. Solubilization of poorly soluble drugs: A Review. *Pharma Infonet.*, 2007, 5(6), pp. 157–159.
8. The Biopharmaceutics classification system (BCS) guidance, available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucml 28219.htm>

References

1. Arhipov I. A. *Antigel'mintiki: farmakologiya i primenenie* [Anthelmintics: pharmacology and use]. M., 2009. 406 p. (in Russian)
2. Dushkin A. V., Suncov L. P., Halikov S. S. Mechanochemical technology for improving solubility of drugs. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2013, no. 1 (Part 2), pp. 448–457.
3. Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.*, 1982, vol. 78, no. 3, pp. 876–877.
4. Düwell D., Strasser H. Wirkung von Fenbendazol bei parasitischen Krankheiten. *Dtsch. Tierarztl. Wsch.*, 1978, vol. 85, no. 2, pp. 239–241.
5. Kalpana P., Manish S., Dinesh S.K., Surenda J.K. Solid dispersion: approaches, technology involved, unmet need & challenges. *Drug Invent. Today*, 2010, vol. 2, no. 7, pp. 349–357.
6. Krishnaian Y. S. R. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *J. Bioequival. Bioavailab.*, 2010, vol. 2, no. 2, pp. 28–36.
7. Shinde A. J. Solubilization of poorly soluble drugs: A Review. *Pharma Infonet.*, 2007, 5(6), pp. 157–159.
8. The Biopharmaceutics classification system (BCS) guidance, available at: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/CDER/ucml 28219.htm>

Russian Journal of Parasitology, 2016, V.35, Iss.1

Received 01.10.2015

Accepted 19.01.2016

Efficacy of the supramolecular complex of Fenbendazole against nematodiasis in sheep

Varlamova A. I.¹, Limova Yu. V.², Sadov K. M.², Sadova A. K.², Belova E. E.¹, Radionov A. V.¹, Halikov S. S.³, Chistyachenko Yu. S.⁴, Dushkin A. V.⁴, Skira V. N.⁵, Arkhipov I. A.¹

¹All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin

117218, Moscow, 28 B. Cheremushkinskaya St., e-mail: arkipov@vniigis.ru

² Samara Research Veterinary Station, e-mail: samnivs@mail.ru

³ The A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences (INEOS RAS), 119991 Moscow, 28 Vaviov St., e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

⁴ Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, 630128, Novosibirsk, 28, Kutateladze St., e-mail: dushkin@solid.nse.ru

⁵ Federal Agency of Scientific Organizations of the Russian Federation 119334, Moscow, 32a Leninsky ave., e-mail: akvet@mail.ru

Abstract

Objective of research: to study the anthelmintic efficacy of the supramolecular complex of Fenbendazole used against different nematode species in sheep

Materials and methods: Experiments were carried out on young sheep spontaneously infected with gastrointestinal strongylates (48 head), *Dictyocaulus filaria* (42 head), *Strongyloides papillosus* (21 head) и *Trichocephalus ovis* (24 head). In each helminthiasis, the supramolecular complex of Fenbendazole was given once orally to sheep from various groups at the dose of 3,0; 2,0 and 1,0 mg a.i./kg in comparison with the base preparation Fenbendazole at the doses of 1,0 and 3,0 mg/kg. Sheep which didn't receive the drug served as controls.

The efficacy of drugs was evaluated before and 18 days after dehelminthization according to the results of coprolarvosopic examination by flotation and G. Baermann methods. The registration of drug activity was performed using the «control test».

Results and discussion: Anthelmintic efficacy was studied and a therapeutic dose for the supramolecular complex of Fenbendazole produced by chemical mechanical technology using the Drug Delivery System was determined. In gastrointestinal strongylatoses the supramolecular complex against *D. filaria*. at the doses of 3,0; 2,0 and 1,0 mg a.i./kg showed the efficacy of 100; 93,4 and 78% , respectively.

The efficacy of supramolecular complex at the dose of 3,0 mg/kg against *S. papillosus* was 100 %, and against *T. ovis* - 98,3 % at 10–13% efficacy of the base preparation Fenbendazole at the dose of 1,0 mg/kg. The therapeutic dose for the supramolecular complex at main nematodiasis in sheep was 3,0 mg a.i./kg.

Keywords: sheep, *Strongylata*, *Dictyocaulus filaria*, *Strongyloides papillosus*, *Trichocephalus ovis*, supramolecular complex, Fenbendazole, efficacy.

© 2015 The Authors. Published by All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants named after K.I. Skryabin. This is an open access article under the Agreement of 02.07.2014 (Russian Science Citation Index (RSCI)http://elibrary.ru/projects/citation/cit_index.asp) and the Agreement of 12.06.2014 (CABI.org / Human Sciences section: <http://www.cabi.org/Uploads/CABI/publishing/fulltext-products/cabi-fulltext-material-from-journals-by-subject-area.pdf>)