

Лечение и профилактика

УДК 619:616.995.1-085

DOI:

Поступила в редакцию 01.10.2014

Принята в печать 14.01.2015

Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при желудочно-кишечных стронгилятозах овец в производственных условиях

А. И. Варламова¹, В. А. Долгошев², К. М. Садов², Е. Е. Белова¹, И. И. Гламаздин¹, С. С. Халиков³, Ю. С. Чистяченко⁴, А. В. Душкин⁴, С. Д. Дурдусов⁵, И. А. Архипов¹

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: salavatkhaliakov@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 *Московская государственная академия экономики и права. Калмыцкий филиал,*
г. Элиста, ул. Городовикова, 5, e-mail: durdusov@mail.ru

Реферат

Испытана эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола и фенбендазола, приготовленных по нанотехнологии с использованием адресной доставки Drug Delivery System. Испытание новых лекарственных форм альбендазола и фенбендазола проводили в колхозе «Ленинский путь» Пестравского района Самарской области на 37 овцах, спонтанно инвазированных нематодирусами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят. Супрамолекулярный комплекс альбендазола с арабиногалактаном в дозе 1,0 мг/кг по ДВ и базовый альбендазол в дозе 10 мг/кг показали 100%-ную эффективность. Комплекс альбендазола с хитозаном проявил 87,5%-ную экстенсивность и 98,4%-ное снижение числа яиц нематод в фекалиях. Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола с полимером была ниже.

Ключевые слова: овцы, стронгилятозы пищеварительного тракта, супрамолекулярный комплекс, альбендазол, фенбендазол, арабиногалактан, эффективность.

Введение

В настоящее время методы лечения животных при гельминтозах базируются на применении широкого ассортимента антигельминтных препаратов, некоторые из которых часто не обеспечивают необходимую эффективность и

нередко их использование может вызывать нежелательные побочные эффекты, наносящие вред здоровью животных [1].

В связи с этим в разных странах постоянно ведется разработка новых и усовершенствование уже применяемых антигельминтиков. Во второй половине XX века основным направлением фармации было создание новых препаратов – субстанций. Только в ВИГИСе в 60–70-е годы прошлого века было синтезировано более 150 соединений, из которых около 30 при скрининге проявили антигельминтные свойства. Особо ценными из них были гексихол, битионол, оксид, оксинид, пиперазин, гигроветин и др. Многие из них применялись на практике [2]. В настоящее время имеются достаточный арсенал нематодоцидных, цестодоцидных и трематодоцидных препаратов.

Другим направлением инноваций является создание новых лекарственных форм уже существующих антигельминтиков путем получения мелкодисперсных соединений, повышения растворимости, включения вспомогательных веществ, стабилизаторов и полимеров, повышающих биодоступность, а также использования химических, механических и других методов и приемов [1, 3, 4]. Улучшение фармакологических свойств препаратов достигается за счет их направленного транспорта в заданную область, органы или клетки, а также контроля скорости, времени и места действия лекарственного средства в организме.

Адресная доставка препаратов в англоязычном названии звучит как Drug Delivery System. В последние годы удельный вес разработок Drug Delivery становится доминирующим [5].

В предыдущие годы был предложен метод твердофазного комплексообразования, заключающийся в совместной механохимической обработке субстанции альбендазола с водорастворимыми полимерами, которые рассматриваются как средства доставки антигельминтных препаратов [4, 6].

Целью нашей работы было изучение влияния механохимической технологии и адресной доставки Drug Delivery System на эффективность антигельминтиков на овцах, спонтанно инвазированных стронгилятами пищеварительного тракта в производственных условиях.

Материалы и методы

Для проведения испытаний были разработаны супрамолекулярные комплексы альбендазола и фенбендазола путем механохимической модификации субстанций с полимерами в активаторах ударно-стирающего типа [4].

Испытание новых лекарственных форм альбендазола и фенбендазола проводили в колхозе «Ленинский путь» Пестравского района Самарской области на 37 овцах, спонтанно инвазированных нематодирисами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят. Овцам разных групп по 4–8 голов в каждой задавали однократно перорально новые лекарственные формы альбендазола и фенбендазола в дозе 1,0 мг/кг по ДВ в сравнении с базовыми препаратами альбендазолом и фенбендазолом в дозах 1,0 и 10 мг/кг. На основе этих субстанций наработаны супрамолекулярные комплексы. Животные контрольной группы препарат не получали.

Эффективность препаратов учитывали по результатам копроовоскопических исследований методом флотации до и через 18 сут после дегельминтизации. Учет эффективности препаратов проводили по типу «критический тест» с расчетом среднего числа обнаруженных яиц нематод [1].

Результаты и обсуждение

Результаты испытания механокомплекса альбендазола с арабиногалактаном на овцах свидетельствуют о 100%-ной эффективности против желудочно-кишечных стронгилят (табл.).

Супрамолекулярный комплекс альбендазола с хитозаном в дозе 1,0 мг/кг показал 87,5%-ную экстенсэффективность и 98,45%-ное снижение числа яиц стронгилят в фекалиях.

Базовый препарат – альбендазол в дозе 10 мг/кг проявил 100%-ную эффективность при желудочно-кишечных стронгилятозах овец.

После применения механокомплекса фенбендазола с арабиногалактаном в дозе 1,0 мг/кг две овцы из 5 леченых полностью освободились от нематод, а число яиц желудочно-кишечных стронгилят снизилось на 78,6 %. Базовый фенбендазол проявил 85,7%-ную экстенсэффективность и 93,3%-ное снижение числа яиц нематод в фекалиях.

Зараженность животных контрольной группы в течение опыта существенно не изменялась ($P > 0,05$).

Учитывая то, что супрамолекулярные комплексы альбендазола и фенбендазола испытаны в дозе 1 мг/кг по ДВ, то можно полагать, что эффективность этих форм была 10–5 раз выше базового препарата при желудочно-кишечных стронгилятозах овец. Животные хорошо переносили препараты, побочного их действия на организм не наблюдали.

Полученные результаты испытания супрамолекулярных комплексов альбендазола при нематодозах овец свидетельствуют о 100%-ной эффективности.

Таким образом, в процессе выполнения работы разработаны новые лекарственные формы противопаразитарных препаратов на основе твердофазного комплексообразования, заключающийся в совместной механохимической обработке субстанции антигельминтиков с водорастворимыми полимерами, при котором происходит образование супрамолекулярных комплексов, обладающих повышенной в 5–10 раз эффективностью за счет увеличения растворимости, проницаемости, биодоступности. Субстанции антигельминтиков проникают в поры и на поверхность полимеров, что обеспечивает адресную доставку препарата, повышение эффективности и безопасности. Разработка позволит в десятки раз снизить объем импорта иностранных субстанций.

Литература

1. *Архинов И. А.* Антигельминтики: Фармакология и применение. – М., 2009.
2. *Архинов И. А.* Этапы создания антигельминтиков и перспективы развития экспериментальной терапии гельминтозов животных в России // Рос. паразитол. журнал. – 2007. – № 1. – С. 67–73.
3. *Душкин А. В., Сунцова Л. П., Халиков С. С.* Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 1, Ч. 2. – С. 448–457.
4. *Халиков С. С., Халиков М. С., Метелева Е. С. и др.* Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов // Химия в интересах устойчивого развития. – 2011. – Т. 19, № 6. – С. 699–703.
5. *De Jong W. I., Born P. I. A.* Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards // Intern. J. Nanomed. – 2008. – V. 3, № 2. – P. 133–149.

Эффективность супрамолекулярных комплексов антигельминтиков при стронгилятозах пищеварительного тракта овец

| Препарат | Доза, мг/кг, по ДВ | Число овец в группе | Из них освобо- бодилось от инвазии, гол. | Среднее число яиц гельмин- тов в 1 г фекалий, экз. | | ЭЭ, % | Снижение числа яиц гельминтов, % («кри- тический тест») |
|---------------------------|--------------------|---------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------|-------|---------------------------------------------------------|
| | | | | до опыта | после лечения | | |
| Альбендазол + АГ (1 : 10) | 1,0 | 4 | 4 | 112,0±7,4 | 0 | 100 | 100 |
| Альбендазол + ХТЗ | 1,0 | 8 | 7 | 128,6±8,2 | 2,0 | 87,5 | 98,45 |
| Альбендазол базовый | 10,0 | 6 | 6 | 120,4±9,0 | 0 | 100 | 100 |
| Фенбендазол + АГ (1 : 10) | 1,0 | 5 | 2 | 168,0±7,4 | 36,0 | 40 | 78,58 |
| Фенбендазол базовый | 10,0 | 7 | 6 | 180,0±9,0 | 12,0 | 85,7 | 93,34 |
| Контрольная группа | – | 7 | 0 | 144,2±8,4 | 145,6±8,6 | – | – |

1. Arhipov I. A. *Antigel'mintiki: Farmakologija i primenenie* [Anthelmintics: pharmacology and using]. M., 2009.

2. Arhipov I. A. *Etapy sozdaniya antigel'mintikov i perspektivy razvitiya jeksperimental'noj terapii gel'mintozov zhivotnyh v Rossii* [Stages of creation of anthelmintics and prospect of development of experimental therapy of helminthosis of animals in Russia]. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal*, 2007, № 1, pp. 67–73.

3. Dushkin A. V., Suncova L. P., Halikov S. S. *Mehanohimicheskaja tehnologija dlja povyshenija rastvorimosti lekarstvennyh veshhestv* [Mechanochemical technology for increase of solubility of medicinal substances]. *Fundamental investigations*, 2013, № 1, P. 2, pp. 448–457.

4. Halikov S. S., Halikov M. S., Meteleva E. S. *i dr.* *Mehanohimicheskaja modifikacija svojstv antigel'mintnyh preparatov* [Mechanochemical modification of anthelmintic's properties]. *Chemistry for Sustainable Development*, 2011, T. 19, № 6, pp. 699–703.

5. De Jong W. I., Born P. I. A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. *Intern. J. Nanomed*, 2008, V. 3, № 2, pp. 133–149.

Russian Journal of Parasitology

DOI.....

Article history:

Received 01.10.2014

Accepted 14.01.2015

Effectiveness of supramolecular anthelmintic complexes applied under working conditions for treatment of gastrointestinal strongylatosis in sheep

A. I. Varlamova¹, V. A. Dolgoshev², K. M. Sadov², E. E. Belova¹, I. I. Glamazdin¹, S. S. Halikov³, Yu. S. Chistyachenko⁴, A. V. Dushkin⁴, S. D. Durdusov⁵,

I. A. Arkhipov¹

¹*All-Russian Scientific Research Institute of fundamental and applied parasitology of animals and plants*

117218, Moscow, B. Cheremushkinskaya str., 28, e-mail: arkhipov@vniigis.ru

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

³*A. N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences (INEOS RAS)*

119991, Moscow, Vavilov str., 28, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

⁴*Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, Siberian Branch of RAS 630128, Novosibirsk, 18, Kutateladze str., e-mail: dushkin@solid.nse.ru*

⁵*Moscow Academy of Economics and Law, Kalmyk Branch*

Elista, 5 Gorodovokov str., e-mail: durdusov@mail.ru

Abstract

Effectiveness of a supramolecular nanotech-based Albendazole – Fenbendazole complex has been tested using the Drug Delivery System. Tests for efficacy of new drugs Albendazole and Fenbendazole were conducted on 37 sheep spontaneously infected with *Nematodirus* sp. and other gastrointestinal strongylates in agricultural farm «Leninsky Put'» located in Pestravsky district of Samara region. The supramolecular Albendazole – Arabinogalactan complex at a dose of 1,0 mg/kg of active

ingredient and the base Albendazole at a dose of 10 mg/kg have shown a 100 % effectiveness. Albendazole – Chitosan complex has shown a 87,5 % extenseffectiveness and a 98,4 % reduction in number of nematode eggs in feces. The effectiveness of supramolecular Fenbendazole – polymer complex was lower.

Keywords: sheep, gastrointestinal strongylatosis, supramolecular complex, Albendazole, Fenbendazole, Arabinogalactan, effectiveness.

© 2015 The Author(s). 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>)