РЕШЕНИЕ ВОПРОСОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИВЕРМЕКТИНА

Халиков С. С.¹,

д.т.н., в.н.с. лаборатории фторорганических
физиологически активных соединений ФГБУН ИНЭОС РАН
salavatkhalikov@mail.ru

Марченко В. А.²,

д.б.н., проф., зав. лаборатории ветеринарии ФГБНУ ФАНЦА
soestrus@mail.ru

Халиков М. С.³,

н. с. научно-исследовательского отдела
ООО «НВЦ Агроветзащита»
mhalikov@vetmag.ru

Аннотация

Препараты на основе ивермектина, интенсивно применяемые в ветеринарной практике более 30 лет способствовали развитию резистентности к препаратам на его основе и эта проблема весьма актуальна в современной паразитологии. Одним из способов решения этой проблемы является разработка комбинированных препаратов как на основе новых производных ивермектина, так и включения в их состав препаратов из других классов химических соединений. Нами предложен альтернативный метод — механохимическая модификация субстанции ивермектина с помощью водорастворимых полимеров. В настоящей работе представлены результаты модификации субстанции ивермектина полисахаридом арабиногалактан (АГ), выделенным из лиственницы сибирской *Larix sibirica* путем совместной механообработки компонентов в измельчителе-активаторе с регулируемым энергонапряжением. При совместной механообработке ивермектина с образцами арабиногалактана из трех альтернативных источников были получены композиции состава «Ивермектин:АГ» (1:10), обладающие повышенной растворимостью (более чем в 10 раз по сравнению с исходной субстанцией ивермектина).

¹ Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (119991, Москва, ул. Вавилова, 28)

² Горно-Алтайский научно-исследовательский институт сельского хозяйства — филиал федерального Алтайского научного центра агробиотехнологий (649100, Республика Алтай, с. Майма, ул. Катунская, 2)

³ Общество с ограниченной ответственностью «НВЦ Агроветзащита» (129329 Россия, г. Москва, Игарский проезд, д. 4, стр. 2)

Изучение паразитоцидной эффективности полученных композиций ивермектина при кишечных гельминтозах проводились на овцах. В результате постановки опытов по оценке композиций ивермектина с тремя образцами АГ установлено, что их использование по гельминтоцидной эффективности не показало преимущества какой-либо из партий АГ. В большей степени на эффективность композиций ивермектина повлияла величина дозировки препарата. Биологические испытания полученных композиций ивермектина показали возможность снижения дозировки ивермектина в 2 и более раз при сохранении высокой эффективности. Полученные данные указывают на перспективность механохимического подхода для модификации физико-химических и биологических свойств препаратов на основе ивермектина при решении проблем резистентности.

Ключевые слова: ивермектин, механообработка, арабиногалактан, паразитоцидная активность.

THE SOLVING OF PERSISTENCE PROBLEMS OF DRUGS ON THE BASIS OF IVERMEKTIN

Khalikov S. S.¹,

Dr. habil. of Engineering Sciences, leading researcher
of the laboratory of fluororganic physiologically active compounds
of the FPFIS INEOS RAS
salavatkhalikov@mail.ru

Marchenko V. A.²,

Dr. habil. of Biological Sciences,
head of the veterinarian laboratory of the FPFIS FASCAA
soestrus@mail.ru

Khalikov M. S.³,

r.f. of the research department of LLC SIC Agrovetzashchita
mhalikov@vetmag.ru

Abstract

Ivermectin-based preparations that have been intensively used in veterinary practice for more than 30 years have contributed to the development of resistance to drugs based on it, and this problem is very relevant in modern parasitology. One of the

¹ A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds RAS (119991, Moscow, Vavilova st., 28).

² Gorno-Altay research Institute of agriculture – branch of Federal Altai Scientific Centre of Agro-BioTechnologies (649100, Republic of Altay, village Mayma, Katunskaya st., 2)

³ Limited Liability Company SIC Agrovetzashchita (129329 Russia, Moscow, Igarsky Proezd, 4/2)

ways to solve this problem is the development of combined preparations based both on new ivermectin derivatives and the inclusion of preparations from other classes of chemical compounds in their composition. We have proposed an alternative method, i.e. the mechanochemical modification of the substance ivermectin using water-soluble polymers. This paper presents the results of modifying the substance of ivermectin with arabinogalactan polysaccharide (AG), isolated from Siberian larch *Larix sibirica* by joint machining of components in a variable-voltage shredder activator. During jointly machining ivermectin with samples of arabinogalactan from three alternative sources, compositions of "Ivermectin: AG" (1:10), which have increased solubility (more than 10 times as compared with the original substance of ivermectin), were obtained. The study of the parasitocidal efficacy of the obtained compositions of ivermectin in intestinal helminthiasis was carried out on sheep. As a result of the experiments to evaluate the compositions of ivermectin with three samples of AG, it was found that their use of helminthic efficacy did not show the advantage of any of the batches of polysaccharide. To a greater extent, the effectiveness of the compositions of ivermectin was influenced by the dosage of the drug. Biological testing of the obtained compositions of ivermectin showed the possibility of reducing the dosage of ivermectin by 2 or more times while maintaining high efficiency. The obtained data indicate the promising outlook for a mechanochemical approach for modifying the physicochemical and biological properties of preparations based on ivermectin in solving problems of resistance.

Keywords: ivermectin, mechano-processing, arabinogalactan, parasitocidal activity.

Введение. Обеспечение высокоэффективными, нетоксичными, экологически безопасными и удобными в применении лекарственными средствами для ветеринарной практики всегда являлось задачей, актуальность которой не вызывает сомнений. Современный рынок противопаразитарных средств представлен препаратами из разных групп соединений. Лидирующее положение среди них за последние два десятилетия заняли препараты на основе ивермектина [1], которые предназначены для решения комплекса болезней и обладают инсектицидной, акарицидной и нематоцидной активностью при относительно низкой токсичности для млекопитающих и окружающей среды.

Препараты на основе ивермектина, появившиеся на рынке более 30 лет назад, приобрели большую популярность, т.к. подавляли на 98–100% активность паразитов, резистентных ко всем другим антипаразитарным средствам [2]. Однако в результате неограниченного, продолжительного и бесконтрольного применения ивермектиновых препаратов обострилась ситуация с резистентностью паразитов, главным образом нематод. И эта проблема остается весьма серьезной, а в некоторых странах даже кризисной [3]. В связи с вышеизложенным

весьма актуальным является разработка препаратов нового поколения на основе ивермектинов для преодоления устойчивости паразитов к препаратам предыдущего поколения. Для этого применяется подход создания комбинированных препаратов, суть которого в получении композиций с включением нескольких препаратов [4].

Нами предлагается метод механохимической модификации ивермектина с помощью полисахаридов, который позволяет улучшать не только физико-химические свойства препаратов (растворимость), но и увеличивать биологическую эффективность при снижении дозировки субстанции [5].

Целью настоящего исследования является поиск комбинации ивермектина с полисахаридами с использованием метода совместной механообработки компонентов для получения препаратов с высокой антипаразитарной активностью.

Материалы и методы. В работе использованы субстанция ивермектина и три образца арабиногалактана из различных источников.

Процесс совместной механохимической модификации ивермектина с помощью полисахарида арабиногалактан (АГ) проводили в капролоновом барабане (объем 300 мл) при совместной (весовое соотношение ивермектин: АГ=1:10) механообработке компонентов и вращении валков мельницы LE-101 со скоростью 60 об/мин в течение 3 часов. Модуль процесса 1:17. Полученные при этой обработке продукты представляли собой легкосыпучие порошки бежевого цвета, которые обладали повышенной растворимостью в воде.

Для определения растворимости полученных композиций ивермектина использовалась методика, описанная нами ранее [5].

Изучение паразитоцидной эффективности полученных композиций ивермектина при кишечных гельминтозах проводилось на овцах. Перед постановкой опыта было проведено обследование 30 голов овец методом овоскопии по Фюллеборну с камерой ВИГИС [6]. Опытные группы формировались по принципу аналогов по 15, контрольная – 20 голов. на фоне отобранных высокоинвазированных животных. Перед постановкой опыта все животные были взвешены и забиркованы. Препараты задавались овцам индивидуально в виде водной суспензии по 20 мл на животное перорально, из шприца с резиновой трубкой на корень языка, применялись в дозировке по ивермектину по 0,1, 0,05, и 0,025 мг на кг массы животного.

Результаты исследований. Анализ изменения растворимости ивермектина в полученных композициях показал более, чем 10-кратное увеличение растворимости (табл. 1)

Таблица 1

Анализ растворимости в воде композиций ивермектина

Наименование образца	Растворимость мг/л	
	абсолютная	увеличение
Ивермектин, исходный образец в воде	12,6	-
Препарат 1 (ивермектин:АГ-1=1:10)	135,3	10,7
Препарат 2 (ивермектин:АГ-2=1:10)	147,9	11,7
Препарат 3 (ивермектин:АГ-3=1:10)	146,5	11,6

Такое увеличение растворимости должно было сказаться и на результатах биологических испытаний, так как общеизвестно, что растворимость препарата влияет на его биодоступность, токсичность и пр.

Изучение паразитоцидной эффективности проводились в 2015 году на отаре овец в Шебалинском районе на животноводческой стоянке в урочище «Кысмайын». Результаты испытаний представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Эффективность композиции ивермектина с арабогалактаном
при кишечных гельминтозах овец**

Показатели	п/о Strongylata	Trichocephalus	Nematodirus	Moniezia*
ивермектин 0,1 мг на кг м.ж. (15 голов)				
ЭИ, %	40	6.7	0	26.6
ИО я/гр.ф.	127.9	1.33	0	7.7
ЭЭ, %	55.6	80.9	100	0
ИЭ, %	90.0	98.5	100	91.9
ивермектин 0,05 мг на кг м.ж. (15 голов)				
ЭИ, %	80	0	13.3	13.3
ИО я/гр.ф.	684.2	0	1.66	44.6
ЭЭ, %	11.2	100	75.8	46.8
ИЭ, %	46.7	100	98.6	53.1
ивермектин 0,025 мг на кг м.ж. (15 голов)				
ЭИ, %	100	6.6	6.6	26.6

Окончание таблицы 2

Показатели	n/o Strongylata	Trichocephalus	Nematodirus	Moniezia*
ИО я/гр.ф.	855.5	2.68	0.63	14.1
ЭЭ, %	0	81.2	88,0	0
ИЭ, %	33.3	68.7	99.4	85.2
Контрольная, препараты не давались (20 голов)				
ЭИ, %	90	35	55	30
ИО, я/гр.ф.	1282.1	85.5	116	95

Примечание: *По всем мониезиям – ЭЭ – 0%; ИЭ – 26,7%

В результате постановки опытов по оценке композиций ивермектина с образцами арабиногалактана после их механохимической обработки установлено, что их использование по гельминтоцидной эффективности не показало преимущества какой-либо из партий АГ. При сходных дозировках по 0,1, 0,05, и 0.025 мг на кг массы животного оказался близким и уровень паразитоцидной эффективности.

В большей степени на эффективность ивермектина повлияла величина его дозировки. Так, при дозе ивермектина 0,1 мг на кг м.ж. ЭЭ при нематодозах ж.к.т. находилась в пределах 55,6 – 100%, ИЭ – 90 – 100%, при дозе 0,05 мг на кг м.ж., соответственно, ЭЭ 11,2 – 100%, ИЭ – 47,6 – 100%, при дозе 0,025 мг на кг м.ж., соответственно, ЭЭ 0 – 88%, ИЭ – 33,3 – 100%. В данном случае приемлемой по эффективности можно считать дозу ивермектина 0,1 мг на кг м.ж., которая в 2 раза ниже применяемой в практике.

Заключение. На основе проведенных исследований по механохимической модификации субстанции ивермектина с помощью растительного полисахарида — арабиногалактана получено три препарата, изучение антигельминтной активности которых указывает на их высокую активность при снижении дозы ивермектина в 2 раза.

Литература

1. *Архипов И.А.* Антигельминтики: фармакология и применение. М.: РАСХН. 2009. 406 с.
2. *Taylor M.A., Hunt K.R., Wilson C.A. et al.* Efficacy of ivermectin against benzimidazole-resistant nematodes of sheep // *Vet. Rec.* 1990. V. 127. № 12. P. 302–303.
3. *Geary T.G.* Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug // *Trends Parasitol.* 2005. V. 21. P. 530–532.

4. Абрамов В.Е. Теоретическое обоснование создания новых препаративных форм албендазола и клосантела для борьбы с эндо- и эктопаразитами сельскохозяйственных животных: автореф. дис. ... д.в.н. М., 2000. 51 с.
5. Халиков С.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В. и др. Создание антигельминтных препаратов повышенной эффективности на основе межмолекулярных комплексов действующих веществ с водорастворимыми полимерами, в том числе с полисахаридами // Химия в интересах устойчивого развития. 2015. Т. 23. № 5. С. 567–577.
6. Котельников Г.А. Гельминтологические исследования животных и окружающей среды. М.: Колос, 1984. 240 с.

References

1. Arkhipov I.A. Antihelminthics: pharmacology and application. M.: Russian Academy of Agricultural Sciences, 2009. 406 p. (In Russ.)
2. Taylor M.A., Hunt K.R., Wilson C.A. et al. Efficacy of ivermectin against benzimidazole-resistant nematodes of sheep. *Vet. Rec.* 1990; 127(12): 302–303.
3. Geary T.G. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends Parasitol.* 2005; (21): 530–532.
4. Abramov V.E. Theoretical substantiation of the creation of new preparative forms of albendazole and closantel for the control of endo- and ectoparasites in farm animals. Authors. diss. of Dr.habil. of veterinary science. M., 2000. 51 p. (In Russ.)
5. Khalikov S.S., Chistyachenko Yu.S., Dushkin A.V. et al. Creation of high-efficiency antihelminthic drugs based on intermolecular complexes of active substances with water-soluble polymers, including polysaccharides. *Chemistry for Sustainable Development.* 2015; 23(5): 567–577. (In Russ.)
6. Kotelnikov G.A. Helminthological studies of animals and the environment. M.: Kolos. 1984. 240 p. (In Russ.)