СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНТИГЕЛЬМИНТНЫЙ КОМПЛЕКС АЛТРИК-ЭКСТРА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ОСНОВНЫХ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ЖИВОТНЫХ

Лагерева Е. В.¹,
аспирант

Абрамов В. Е.¹,
доктор ветеринарных наук, профессор

Мусаев М. Б.¹,
доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник
лаборатории экспериментальной терапии

Аннотация

Гельминтозы животных широко распространены в России и в других странах, что причиняет большой экономический ущерб животноводству вследствие снижения всех видов продуктивности, отставания в росте и развитии молодняка и гибели животных, особенно молодняка. В результате проведения совместных работ сотрудников института элементоорганических соединений им. Н.А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г. Москва) и ВНИИП им. К.И. Скрябина с применением механохимической нанотехнологии разработан инновационный препарат в виде супрамолекулярного комплекса на основе субстанций албендазола-экстра и триклабендазола и водорастворимого низкомолекулярного поливинилпирраллидона (ПВП-17) в соотношении АБЗ-экстра: ТКБ:ПВП-17 = 1:1:8, где в 10,0 мг препарата содержится по 1,0 мг АБЗ и ТКБ, представляющий собой белый порошок размером частиц от 0,1–10 микрон. Сущностью данной работы являлась разработка комплексного препарата, который мог бы эффективно и без негативных последствий воздействовать против 3-х классов гельминтов, паразитирующих в смешанном виде у животных, что позволит сократить трудоёмкий труд по профилактике и лечению. Супрамолекулярный комплекс албендазола-экстра и триклабендазола, названный нами «Алтрик-Экстра», предназначен для лечения живот-

¹ Всероссийский 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» (117218, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28)

ных при острой и хронической форме фасциолёза, нематодозах пищеварительного и легочного трактов, а также обладает цестодоцидной активностью, что имеет немаловажное значение при дегельминтизации животных в летний период, когда у животных паразитируют гельминты перечисленных классов в смешанном виде.

Ключевые слова: триклабендазол, албендазол, алтрик-экстра, нематоды, фасциолёз, цестоды.

SUPRAMOLECULAR ANTIHELMINTHIC COMPLEX ALTRIK-EXTRA FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF MAJOR ANIMAL HELMINTHOSES

Lagereva E. V.¹,

Postgraduate student

Abramov V. E.¹,

Doctor of Veterinary Sciences, Professor

Musayev M. B.¹,

Doctor of Veterinary Sciences,

Chief Researcher of the Laboratory of Experimental Therapy

Abstract

Animal helminthiasis is widespread in Russia and other countries, which cause great economic damage to animal husbandry due to a decrease in all types of productivity, lagging in the growth and development of young animals and the death of animals, especially young animals. As a result of joint work of employees of the Institute of Organoelement compounds N.A. Nesmeyanova (INEOS RAS, Moscow) and VNIIP K.I. Scriabina, using mechanochemical nanotechnology, developed an innovative drug in the form of a supramolecular complex based on the substances albendazole-extra and triclabendazole and water-soluble low-molecular polyvinylpyrrolidone (PVP-17) in the ratio ABZ-extra: TKB:PVP-17=1:1:8, where 10.0 mg of the drug contains 1.0 mg of ABZ and TKB, which is a white powder with a particle size of 0.1–10 microns. The essence of this work was the development of a complex drug that could effectively and without negative consequences affect the listed 3 classes of helminths that parasitize in mixed form in animals, in order to reduce the laborious work on prevention and treatment. The supramolecular

¹All-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" (28, Bolshaya Cheremushkinskaya st., Moscow, 117218, Russia)

complex of albendazole-extra and triclabendazole, named by us "Altrik-Extra", is intended for the treatment of animals with acute and chronic form of fasciosis, nematodosis of the digestive and pulmonary tracts, and it also has cestodocidal activity, which is important for deworming animals in the summer, when animals are parasitized by helminths of the listed classes in mixed form.

Keywords: triclabendazole, albendazole, altric extra, nematodes, fascioliasis, cestodes.

Введение. Желудочно-кишечные стронгилятозы (геманхоз, буностомоз, хабертиоз, унцинариоз и анкилостомоз (являются активными гаматофагами), эзофагостомоз, мецистоцирроз, маршаллигиоз, коопериоз, нематодироз, стронгилидоз, трихостронгилёз), легочные нематодозы: диктиокаулез, мюллериоз, протострогилёз, трематоды-фасциолёз, дикроцелиоз и цестодозы (мониезиоз) и другие гельминтозы животных широко распространены в России и в других странах, что причиняет большой экономический ущерб животноводству вследствие снижения всех видов продуктивности, отставания в росте и развитии молодняка и гибели животных, особенно молодняка.

Наиболее широко применяемыми антигельминтиками в ветеринарии являются препараты из класса соединений бензимидазолов – это албендазол, обладающий широким спектром противогельминтной активности, а также триклабендазол, действующий против мигрирующих 2-х недельных преимагинальных и имагинальных фасциол.

Албендазол. Метил 5-(пропилтио)-2-бензимидазол-карбамат. Синонимы: валбазен, центел, вермитан, альбен, альбакс, атазол; является антигельминтиком широкого спектра действия, обладает губительным действием на нематод, трематод, цестод, а также овоцидным действием, что имеет важное значение для предотвращения контаминации пастбищ инвазионным началом.

Недостатки албендазола: не растворим в воде, до 50–70% выводится из организма с фекалиями, загрязняя окружающую среду; обладает эмбриотропными действиями, который в дозе 7,5 мг/кг при оральном введении белым крысам и мышам вызывает уродства плодов (гидроцефалия, волчья пасть и недоразвитие костей конечностей) Гаджиев И.М., 1985 [3]. Препарат применяют только молодым и не продуктивным животным, противопоказан лактирующим и беременным животным из-за возможного проявления эмбриотропных действий у животных и людей при поедании продуктов животноводства.

Триклабендазол (ТКБ). 5-хлоро-6-(2,3-дихлорофенокси)-2-(метилтио)1Н-бензимидазол. Синонимы: CGA 89317, фазинекс (Y.C. Boray, 1981), триклафасцид. Препарат является лучшим средством для терапии острого фасциолёза, он также эффективен против взрослых фасциол.

Недостатки триклабендазола: в воде не растворим, до 70% выводится из организма с фекалиями, загрязняя окружающую среду. Препарат долго (30 сут.) сохраняется в организме животных, мясо вынужденно убитых животных на этот период нельзя использовать в пищу. Имеются сообщения о развитии у фасциол резистентности к действию триклабендазола (Thomas et al., 2000) [1].

В последние годы российскими учёными используются безотходные твёрдофазные механохимические технологии получения лекарственных средств широкого назначения. В результате проведения совместных работ сотрудников института элементоорганических соединений им. Н.А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г. Москва) и ВНИИП им. К.И. Скрябина с применением механохимической нанотехнологии разработан инновационный препарат в виде супрамолекулярного комплекса на основе субстанций албендазола-экстра и триклабендазола и водорастворимого низкомолекулярного поливинилпирраллидона (ПВП-17), в соотношении АБЗ-экстра:ТКБ:ПВП-17 = 1:1:8, где в 10,0 мг препарата содержится по 1,0 мг АБЗ и ТКБ, представляющий собой белый порошок размером частиц 0,1–10 микрон. Полученные при этом твердые дисперсии рассматриваются как системы доставки биологически активных молекул и используются для улучшения биофармацевтических характеристик уже известных лекарственных веществ (ЛВ), а именно: для увеличения растворимости, биодоступности, снижения токсических эффектов и повышения стабильности ЛВ при их хранении [2].

Сущностью данной работы являлась разработка комплексного препарата, который мог бы эффективно и без негативных последствий воздействовать против перечисленных 3-х классов гельминтов, паразитирующих в смешанном виде у животных, что позволит сократить трудоёмкий труд по профилактике и лечению.

Супрамолекулярный комплекс албендазола-экстра и триклабендазола, названный нами «Алтрик-Экстра», предназначен для лечения животных при острой и хронической форме фасциолёза, нематодозах пищеварительного и легочного трактов, а также обладает цестододической активностью, что имеет немаловажное значение при дегель-

минтизации животных в летний период, когда у животных паразитируют гельминты перечисленных классов в смешанной виде.

При определении параметров острой пероральной токсичности на лабораторных животных для оценки безопасности и дальнейшего изучения лекарственного препарата для ветеринарного применения в рамках доклинических исследований установлено, что при однократном пероральном введении препарата белым лабораторным мышам значение LD_{50} составило более 5986 мг/кг. На основании данных, полученных в опыте на мышах, и согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) исследуемый препарат относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные), а на крысах — к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные), т.е. у лабораторных животных существует видовая чувствительность к препарату «Алтрик-Экстра»: крысы оказались более чувствительным видом, чем мыши.

Изучение цестодоцидной активности «Алтрик-Экстра» на модели *Hymenolepis nana* проводили на белых мышах в разных дозах, экспериментально инвазированных *H. nana*. Мышей заражали перорально с помощью металлического атравматического зонда из расчета 200 инвазионных яиц на животное. На 14-е сутки после заражения в желудок мышей трех первых подопытных групп вводили тестируемые препараты (№1 — 2,0; № 4 и № 3 — 5,0 мг/кг по ДВ), соответственно по препарату 20,0; 40,0 и 50,0 мг/кг однократно в виде водного раствора. Животные четвертой группы получали смесь субстанций АБЗ и ТКБ в дозе 5,0 мг/кг (в соотношении 2,5 : 2,5) однократно в 1%-м крахмальном геле. На 4-е сутки после введения препаратов мышей убивали декапитацией.

Активность препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника. Извлеченных при вскрытии цестод подсчитывали. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего количества обнаруженных цестод и интенс- и экстенсэффективности (ИЭ; ЭЭ).

При вскрытии в кишечнике животных контрольной группы обнаруживали в среднем по $12,7 \pm 1,27$ экз./гол. *H. nana*, из них 33% составили неполовозрелые цестоды.

В результате «Алтрик-Экстра» в дозе 5,0 мг/кг по ДВ проявил 100%-ю эффективность против имагинальных и преимагинальных гименолеписов мышей. Смесь субстанций АБЗ 2,5 мг/кг и ТКБ 2,5 мг/кг в общей дозе 5,0 мг/кг проявил слабую активность против *H. nana* (18,1%).

Испытание эффективности «Алтрик-Экстра» проводили на 65 овцах тушинской породы спонтанно инвазированных одновременно нематодами пищеварительного и легочного трактов и фасциолами.

Отобранных в опыт овец распределили по принципу аналогов на четыре подопытных групп по 15 овец в каждой и контрольную ($n = 5$). Первой подопытной группе овец препарат вводили в дозе 2,0 мг/кг по ДВ (по препарату 20 мг/кг) перорально в форме водного раствора с помощью бутылки, второй группе – 4,0 мг/кг (40 мг/кг), третьей группе – 5 мг/кг (50 мг/кг по препарату), четвёртой группе овец для контроля вводили смесь триклабендазола и албендазола (в соотношении 1:1) в дозе 4 мг/кг, пятая группа из 5-ти овец служила чистым контролем и препарат не получали.

Для определения эффективности против фасциол через 10 суток после дачи препаратов были убиты по 5 овец с каждой группы (25 овец) с гельминтологическим вскрытием печени и легких и исследованы на наличие фасциол и личинок легочных нематод, а также отобраны пробы фекалий индивидуально от каждого животного и исследованы, как при отборе животных в опыт.

Учёт эффективности препаратов проводили методом «критический тест» и гельминтологическим вскрытием печени после убоя; «контрольный тест» согласно Руководству, одобренному Всемирной Ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (1995 г).

В результате титрации «Алтрик-Экстра» при фасциолёзе, нематодозах пищеварительного и легочного трактов в дозе 5,0 мг/кг проявил 100%-ю эффективность.

Заключение. Таким образом, при изучении острой пероральной токсичности «Алтрик-Экстра» на лабораторных аутбредных белых мышах и крысах установлено, что согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) исследуемый препарат относится к 4 классу опасности (вещества малоопасные). При однократном пероральном введении препарата белым лабораторным крысам относится к 3 классу опасности (вещества умеренно опасные). Крысы оказались более чувствительными видом к «Алтрик-Экстра», чем мыши, что указывает на видовую чувствительность.

В результате установлена терапевтическая доза антигельминтика «Алтрик-Экстра» – 5,0 мг/кг по ДВ (50 мг/кг по препарату) при фасциолёзе и нематодозах пищеварительного и легочного трактов овец, при которой получена 100%-я. Смесь препарата с комбикормом овцы

поедали охотно, его удобно задавать групповым методом, побочных действий после дегельминтизации нами не отмечены.

«Алтрик-Экстра» обладает широким спектром антигельминтного действия против преимагинальных и имагинальных форм гельминтов трёх классов в 5 раз уменьшенной терапевтической дозе. При этом сокращаются многочисленные трудоёмкие противогельминтозные мероприятия, которые рекомендованы проводить, особенно в пастбищный период, ежемесячно, при этом в 5 раз уменьшается расход антигельминтика, что позволяет снизить загрязнение окружающей среды и повысить экономическую эффективность.

При растворимости препарата в 5,9 раз увеличилась его активность и биологическая доступность к гельминтам, наблюдалось снижение токсических эффектов и повышение стабильности ЛВ при их хранении.

Литература

1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009. 406 с.
2. Архипов И.А., Халиков С.С., Душкин А.В., Поляков Н.А., Мусаев М.Б., Варламова А.И., Садов К.М., Лимова Ю.В. Применение нано-и механохимической технологии, и адресной доставки для разработки антигельминтных препаратов // Мат. докл. научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». Вып. 17. М., 2016. С. 30–36.

References

1. Arkhipov I.A. Antihelminthics: pharmacology and application. Moscow, 2009. 406 p. (In Russ.)
2. Arkhipov I.A., Khalikov S.S., Dushkin A.V., Polyakov N.A., Musaev M.B., Varlamova A.I., Sadov K.M., Limova Yu.V. Application of nano- and mechanochemical technology, and targeted delivery for the development of antihelminthic drugs. In: Mat. proceed. of the scientific conference "Theory and practice of fighting parasitic diseases". Vol. 17. Moscow, 2016. P. 30–36. (In Russ.)