



Медицинская экология / Medical ecology
Оригинальная статья / Original article
УДК 621.926.47+668.411+674.032.14+678.029
DOI: 10.18470/1992-1098-2016-1-178-192

ЭКОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНЫЕ АНТИГЕЛЬМИНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В РЯДУ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ

¹Салават С. Халиков*, ²Иван А. Архипов, ²Анастасия И. Варламова,
³Марат С. Халиков, ⁴Юлия С. Чистяченко, ⁴Александр В. Душкин
¹лаборатория физиологически активных фторорганических соединений,
Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН,
Москва, Россия, salavatkhalikov@mail.ru
²лаборатория фармакологии, токсикологии и терапии,
Всероссийский НИИ фундаментальной и прикладной паразитологии
животных и растений имени К.И. Скрябина РАН, Москва, Россия
³лаборатория гербологии, Всероссийский научно-исследовательский институт
фитопатологии, Большие Вяземы, Московская обл., Россия
⁴научная группа по механохимии лекарственных веществ, Институт химии
твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия

Резюме. Цель. Изучить процессы механохимической модификации физико-химических и антигельминтных свойств бензимидазольных препаратов с целью изменения их водорастворимости и увеличения их эффективности. **Методы.** Используется технология твердофазной механической обработки субстанций с полисахаридами для получения супрамолекулярных комплексов, которые охарактеризованы комплексом физико-химических методов (ИК-спектроскопия, ДТА, РФА, растворимости и пр.) и исследованы на антигельминтное действие на лабораторных моделях и в опытах на овцах. **Результаты.** Препараты оказывали высокую эффективность на лабораторных моделях гельминтов и в опытах на овцах, спонтанно инвазированных нематодами желудочно-кишечного тракта при снижении дозировки субстанции в несколько раз. **Заключение.** Путем твердофазной механохимической обработки субстанций некоторых бензимидазольных антигельминтных препаратов с полисахаридами показана возможность получения экологически безопасных препаратов с улучшенной растворимостью, биодоступностью и увеличением биологической активности против нематод.

Ключевые слова: экологически безопасные антигельминтики, механохимия, полисахариды, супрамолекулярные комплексы, растворимость, эффективность, гельминты.

Формат цитирования: Халиков С.С., Архипов И.А., Варламова А.И., Халиков М.С., Чистяченко Ю.С., Душкин А.В. Экологически безопасные антигельминтные препараты в ряду бензимидазолов: синтез, свойства, применение // Юг России: экология, развитие. 2016. Т.11, N1. С.178-192. DOI: 10.18470/1992-1098-2016-1-178-192

ECOLOGICALLY SAFE BENZIMIDAZOLE-BASED ANTHELMINTIC DRUGS: SYNTHESIS, PROPERTIES, MEDICATION

¹Salavat S. Khalikov*, ²Ivan A. Arkhipov, ²Anastasia I. Varlamova,
³Marat S. Khalikov, ⁴Yulia S. Chistyachenko, ⁴Alexander V. Dushkin
¹Laboratory of physiologically active organofluorine compounds of A.N. Nesmeyanov Institute of Organoelement
Compounds of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, salavatkhalikov@mail.ru
²Laboratory of Pharmacology, Toxicology and treatment, K.I. Scriabin All-Russian Research
Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animal and Plant, RAS, Moscow, Russia
³Department of herbology, All-Russian Research Institute of Phytopathology,
Big Vyazemy, Moscow region, Russia
⁴Research Group on mechano-chemistry of drugs, Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry,
Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Abstract. The aim is to study the process of mechanochemical modification of the physico-chemical and anthelmintic benzimidazole properties of drugs to change their water solubility and increase their efficiency. **Methods.** We



have used the technology of solid phase mechanical processing of substances with polysaccharides to obtain the supramolecular complexes, which are characterized by a complex of physico-chemical methods (IR spectroscopy, DTA, XRF, solubility, etc.) as well as tested for anthelmintic effect in laboratory models and experiments on sheep. **Results.** The drug has a high efficiency in laboratory models of helminthes and in experiments on sheep infested spontaneously with nematodes of gastrointestinal tract lowering the dosages of substance. **Conclusion.** Solid phase mechanochemical processing of certain substances of benzimidazole anthelmintic drugs with polysaccharides shows the possibility of obtaining environmentally friendly products with improved solubility, bioavailability and increased biological activity against nematodes.

Keywords: eco-friendly anthelmintics, mechanochemistry, polysaccharide, supramolecular complexes, solubility, efficiency, helminths.

For citation: Khalikov S.S., Arkhipov I.A., Varlamova A.I., Khalikov M.S., Chistyachenko Yu.S., Dushkin A.V. Ecologically safe benzimidazole-based anthelmintic drugs: synthesis, properties, medication. *South of Russia: ecology, development*. 2016, vol. 11, no. 1, pp. 178-192. (In Russian) DOI: 10.18470/1992-1098-2016-1-178-192

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия произошло серьёзное обострение экологического кризиса [1]. Интенсификация сельского хозяйства, технический прогресс в промышленности, на транспорте привели к образованию диспропорций в окружающей среде, к деформации установившихся равновесий экосистем, к ухудшению экологической ситуации во всех сферах деятельности человека. Химизация сельскохозяйственного производства также приводит к загрязнению почвы, водоемов, воздуха, пищевых продуктов. В некоторых регионах и городах планеты создавалась напряженная экологическая ситуация [2].

Массовое применение антигельминтиков может также привести к загрязнению окружающей среды, а длительное их применение приводит к развитию штаммов паразитов, резистентных к действию препаратов. Для предотвращения этих явлений представлена информация по методам снижения экологического риска при применении антигельминтиков и способам предотвращения побочного действия и развития резистентности к их действию [3].

Гельминтозы относятся к особо опасным паразитарным болезням человека, животных и растений, вызываемых паразитическими червями-гельминтами [4]. По данным ВОЗ, каждый год приблизительно каждый человек на планете заражается одним из трёх основных видов гельминтов, что приводит к энтеробиозу (1,2 млрд чел.), анкилостомозу (900 млн.) и трихоцефалезу (до 700 млн.). Гельминтозы распространены от арктических широт до экватора. По числу больных заражение кишечными гельминтами

занимает третье место в мире, а общее число заболеваний и смертей от кишечных гельминтозов выше, чем от бактериальных, вирусных инфекций и других паразитарных болезней, вместе взятых. Пораженность населения России кишечными гельминтозами составляет в среднем около 2%, в южных районах страны она достигает 7—10%.

Известные методы лечения гельминтозов животных базируются на применении бензимидазольных антигельминтных препаратов, многие из которых, ввиду их плохой растворимости, часто не обеспечивают необходимую эффективность и для его достижения приходится использовать их повышенные дозировки [5].

Перспективным инновационным направлением в решении вопросов растворимости является создание эффективных препаратов на основе субстанций известных антигельминтиков путем получения супрамолекулярных комплексов этих субстанций с водорастворимыми полимерами, в частности, полисахаридами [6,7]. Улучшение фармакологических свойств инновационных препаратов достигается за счет их направленного транспорта (адресной доставки препаратов /Drug Delivery System (DDS)/) в заданную область, органы или клетки. В последние годы удельный вес таких разработок становится доминирующим [8].

Принципиальная возможность разработки средств DDS была нами показана на примере механохимической модификации субстанции контактного антигельминтика медамина с помощью яблочного пектина [9]. При этом было показано, что, изменяя растворимость субстанции медамина (8 мг/л) до



45 мг/л (комплекс медамин: пектин=1:9, условно названный нами «медапек»), можно добиться не только сохранения высокой активности против нематод, но и выявить новое свойство, не свойственное исходному медамину, а именно, медапек проявил высокую эффективность и хорошую переносимость на модели личинок эхинококкоза белых крыс, которая ближе всего отвечает соответствующей патологии человека. В связи с вышеизложенным, следует рассматривать

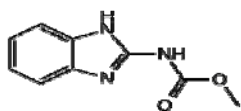
весьма актуальными исследования по модификации субстанции в ряду производных бензимидазолов- субстанций известных антигельминтиков (альбендазол, фенбендазол и др.).

Целью работы является поиск новых инновационных препаратов в ряду бензимидазольных антигельминтиков путем механохимической модификации их субстанций с водорастворимыми полимерами.

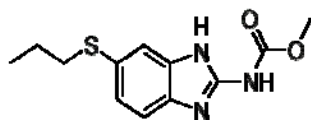
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Продолжая наши исследования [6, 7], был расширен спектр бензимидазольных препаратов от карбендазима/carbendazime (БМК/ВМК) и альбендазола/albendazole (АБЗ/АВЗ) до фенбендазола/fenbendazole (ФБЗ/ФВЗ). А в качестве полимеров были также использованы медицинский полимер ПВП и полисахариды – арабиногалактан/arabinogalactane (АГ/АГ), гидроксиптикрахмал/hydroxyethylstarch (ГЭК/НЕС).

Карбендазим /Carbendazime (БМК/ВМК)- метил-(1Н-бензимидазол-2-ил)-карбамат. Субстанция серии 230106 производство Changzhou Jialing Medicine Industry Co.Ltd (КНР). Брутто формула $C_9H_9N_3O_2$. Структурная формула:



Альбендазол/Albendazole (АБЗ/АВЗ)- метил [5-(Пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил]-карбамат. Субстанция серии 140823 производство Changzhou Jialing Medicine Industry Co.Ltd (КНР). Брутто формула $C_{12}H_{15}N_3O_2S$. Структурная формула:



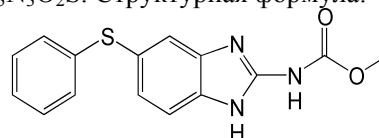
ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Твердые дисперсии супрамолекулярных комплексов бензимидазолов с полимерами оценивали путем измерения их дисперсности на лазерном анализаторе

размеров частиц “SALD-7101” компании “Shimadzu”. Результаты анализа представлены в таблице 1.

Фенбендазол/Fenbendazole

(ФБЗ/ФВЗ)- метил [6-(фенилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил]карбамат, Субстанция серии 60111706 производство Renzin Chemicals Ltd. (КНР). Брутто формула $C_{15}H_{13}N_3O_2S$. Структурная формула:



К ранее описанным [6] полисахаридам - арабиногалактан (АГ) / ТУ 9363-021-39094141-08, серия 02042013/ и гидроксиптикрахмал (ГЭК) /марки 200/05 фармацевтической чистоты/ - был добавлен поливинилпирролидон/polyvinylpyrrolidone (ПВП/РВР) (ФСП 42-0345-4368-03) с молекулярной массой $M_w \approx 12$ кДа. Процесс механохимического комплексообразования проводили при совместной обработке компонентов в измельчителях-активаторах ударно-истирающего типа с регулируемой энергонапряженностью [7]. Полученные при этом супрамолекулярные комплексы исследовали путем анализа их дисперсности, водорастворимости, ИК-спектральных и термических характеристик, а также биологических исследований на лабораторных моделях и в опытах на овцах.



Таблица 1

Дисперсность карбендазима (БМК), альбендазола (АБЗ) и их комплексов с полимерами

Table 1

Dispersity of carbendazim (BMC), albendazole (ABZ) and their complexes with polymers

Название образца / Объем нанодисперсии The name of the sample / Volume fraction of nano	Фракционный состав в процентах (до мкм) Fractional composition in percentage (up to microns)			
	25%	50%	75%	100%
Карбендазим (БМК) – исходная субстанция Carbendazim (BMC) - the original substance	5,2	8,6	14,6	50,0
Комплекс БМК:ПВП / 1,9%* Complex BMC: PVP / 1.9% *	0,65	1,6	3,0	19,0
Комплекс БМК:ГЭК=1:10 / 6,4* Complex BMC: HES = 1: 10 / 6.4 *	0,68	1,7	3,3	16,0
Комплекс БМК:АГ=1:10 / 20,1* Complex BMC: AG = 1: 10 / 20,1 *	0,20	1,0	1,7	5,5
Альбендазол (АЛБ) - исходная субстанция Albendazole (ALB) - the original substance	4,5	7,6	13,2	45,0
Комплекс АЛБ:ПВП / 2,1%* Complex ALB: PVP / 2.1%*	1,13	2,7	5,6	23,0
Комплекс АЛБ:ГЭК=1:10 / 1,5%* Complex ALB: HES = 1: 10 / 1.5% *	0,98	2,3	4,6	18,0
Комплекс АЛБ:АГ=1:10 / 1,9%* Complex ALB: AG = 1: 10 / 1.9% *	0,56	1,3	2,6	8,0

Из данных таблицы видно, что при совместной механохимической обработке субстанций карбендазима и альбендазола с полимерами образуются твердые дисперсии с наноразмерными частицами.

Анализ растворимости полученных супрамолекулярных комплексов, представленный в таблице 2, показал, что механохимические процессы позволяют увеличить растворимость карбендазима и альбендазола в десятки раз.

Таблица 2

Водорастворимость карбендазима (БМК), альбендазола (АБЗ) и их комплексов с полимерами

Table 2

The water solubility of carbendazim (BMC), albendazole (ABZ) and their complexes with polymers

Название образца The name of the sample	Способ обработки A method of processing	Концентрация субстанции, г/л Concentration of substance, g/L	Увеличение растворимости Increased solubility
Альбендазол (АЛБ) - исходная субстанция Albendazole (ALB) - the original substance	без обработки without treatment	0,003	-
Комплекс АЛБ:ПВП / 2,1%* Complex ALB: PVP / 2.1%*	Шар.мельница Ball mill LE-101	0,0117	3,9
Комплекс АЛБ:ГЭК=1:10 / 1,5%* Complex ALB: HES = 1: 10 / 1.5%*	-"-	0,094	31,3



Комплекс АЛБ:АГ=1:10 / 1,9%* Complex ALB: AG = 1: 10 / 1.9% *	-''-	0,174	58,0
Карбендазим (БМК) – исходная субстанция Carbendazim (BMC) - the original substance	без обработки without treatment	0,008	-
Комплекс БМК:ПВП / 1,9%* Complex BMC: PVP / 1.9% *	Шар.мельница Ball mill LE-101	0,010	1,3
Комплекс БМК:ГЭК=1:10 / 6,4* Complex BMC: HES = 1: 10 / 6.4*	-''-	0,015	1,9
Комплекс БМК:АГ=1:10 / 20,1* Complex BMC: AG = 1: 10 / 20.1*	-''-	0,172	21,5

ИК-спектральные исследования подтвердили, что в условиях механохимической обработки в мельницах деструкции исходных субстанций не происходит. На примере карбендазима (БМК) и арабиногалактана

(АГ) показано, что характеристичные сигналы БМК уширяются за счет равномерного распределения измельченных субстанций в порах полимеров (рис.1 и 2).

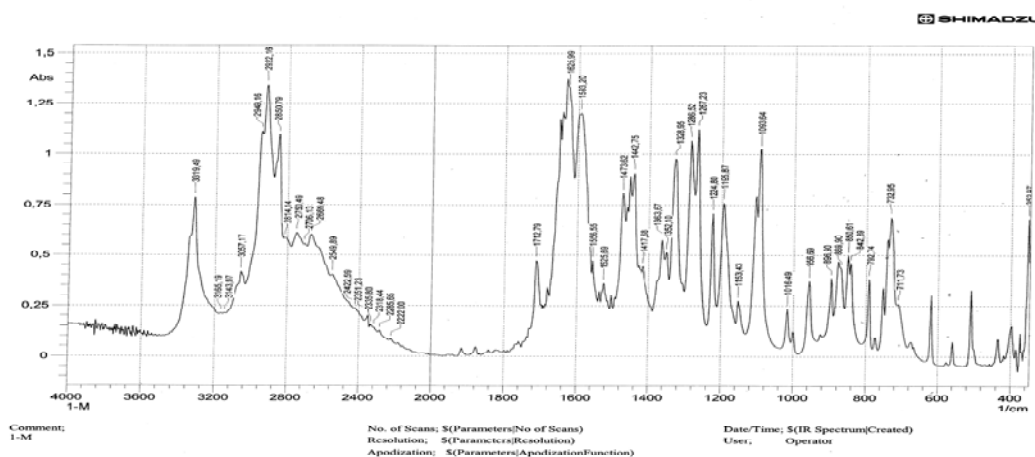


Рис.1. ИК-спектр карбендазима /БМК/ (образец без механообработки)
Fig.1. IR spectrum of carbendazim / BMC / (without machining)

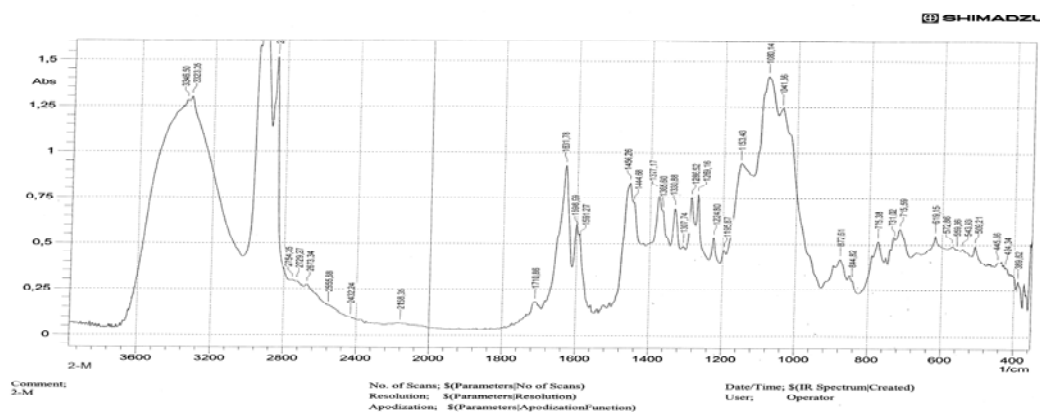


Рис.2. ИК-спектр комплекса БМК-АГ (1:10), полученного на мельнице LE-101 за 2ч.
Fig.2. IR spectrum of BMC-AG complex (1:10), obtained by the mill LE-101 for 2h



Данные термического и рентгенофазового анализа альбендазола и его комплекса с арабиногалактаном (рис.3 и рис.4) подтвердили образование комплексов в твердой дисперсии. Так, на рис.3 показано, что исходный альбендазол содержит до 15 мас.%

кристаллизационной воды и первый этап потери массы происходит при 180-250°C. Тогда как в комплексе АБЗ-АГ (1:10) разложение АБЗ происходит одновременно с АГ и низкотемпературный этап, характерный для АБЗ сохраняется.

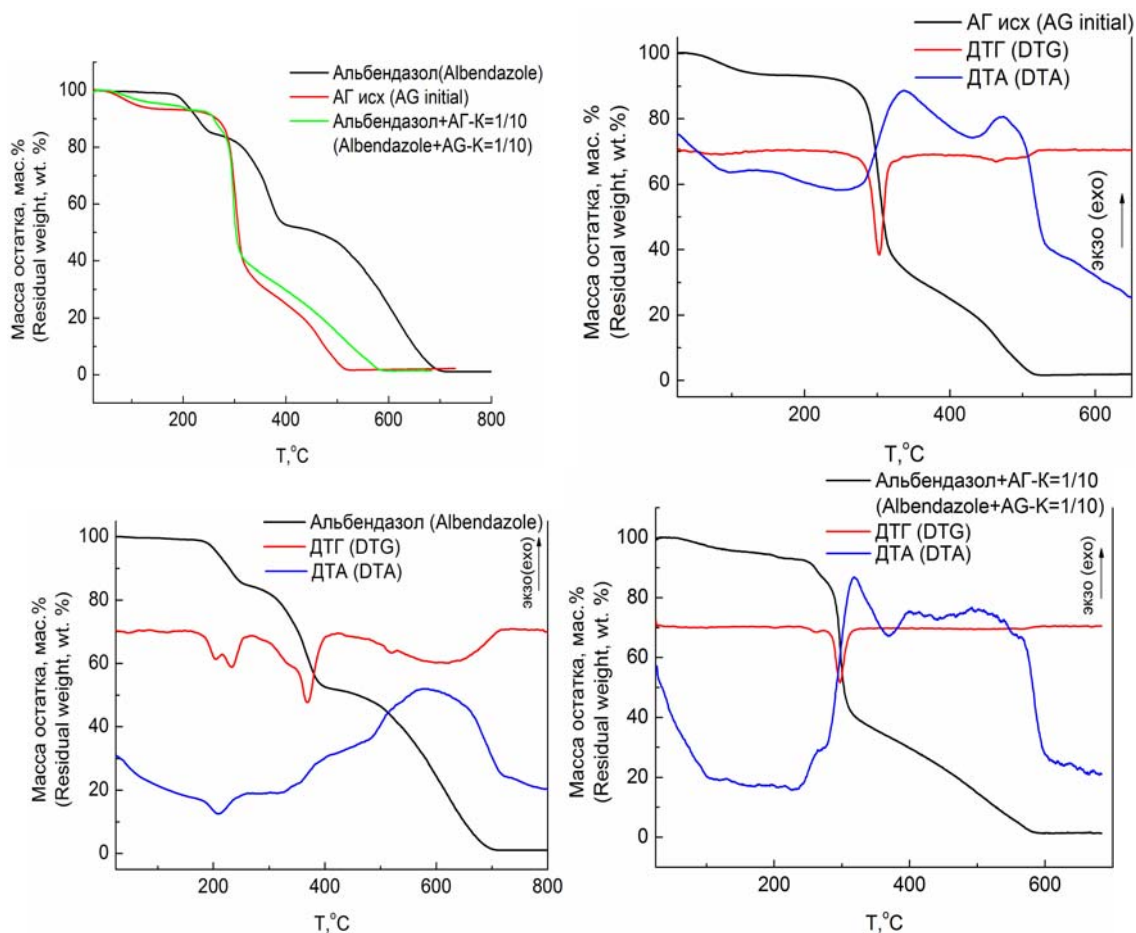
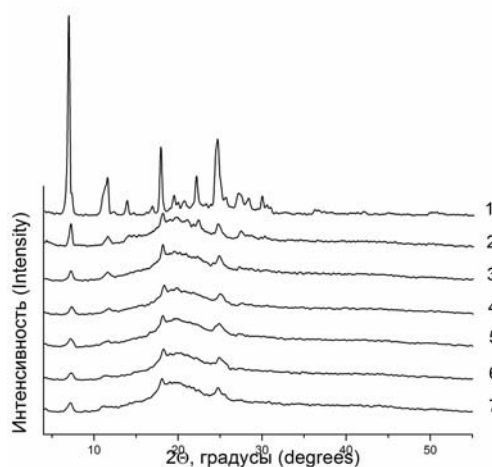


Рис.3. Данные термического анализа образцов альбендазола (АБЗ), арабиногалактана (АГ) и супрамолекулярного комплекса АБЗ/АГ (1/10), полученного в мельнице LE-101 за 8 часов

Fig.3. The data on thermal analysis of samples of albendazole (ABZ), arabinogalactan (AG) and supramolecular complex ABZ / AG (1/10) obtained by the mill LE-101 for 8h

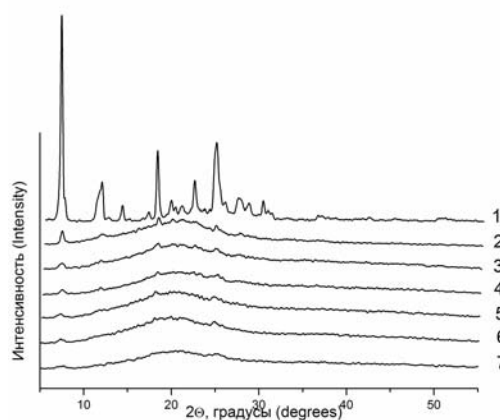
По данным рентгенофазового анализа (рис.4) видно, что по мере совместной механической обработки рефлексы кристалличности альбендазола исчезают, что говорит о потере

кристалличности и равномерном распределении тонких дисперсий АБЗ (на молекулярном уровне) в порах полимера (АГ или ГЭК).



Рентгенограммы: 1 – альбендазол,
2 – альбендазол/АГ 1/5 физсмесь,
3 - альбендазол/АГ 1/5 ВМ 2ч,
4 - альбендазол/АГ 1/5 ВМ 4ч,
5 - альбендазол/АГ 1/5 ВМ 8ч,
6 - альбендазол/АГ 1/5 ВМ 16ч,
7 - альбендазол/АГ 1/5 ВМ 24ч

X-ray diffraction patterns: 1 – albendazole,
2 – albendazole /AG 1/5- mixture without
treatment,
3 - albendazole /AG 1/5 – mechanical
activation at Ball Mill (m/a BM) -2 h,
4 - albendazole /AG 1/5 -m/a BM 4h,
5 - albendazole /AG 1/5 -m/a BM 8h,
6 - albendazole /AG 1/5 -m/a BM 16h,
7 - albendazole /AG 1/5 -m/a BM 24h



Рентгенограммы: 1 – альбендазол,
2 – альбендазол/ГЭК 1/10 физсмесь,
3 - альбендазол/ГЭК 1/10 ВМ 2ч,
4 - альбендазол/ГЭК 1/10 ВМ 4ч,
5 - альбендазол/ГЭК 1/10 ВМ 8ч,
6 - альбендазол/ГЭК 1/10 ВМ 16ч,
7 - альбендазол/ГЭК 1/10 ВМ 24ч

X-ray diffraction patterns: 1 – albendazole,
2 – albendazole /HES 1/5- mixture without
treatment,
3 - albendazole /HES 1/5 – mechanical
activation at Ball Mill (m/a BM) -2 h,
4 - albendazole /HES 1/5 -m/a BM 4h,
5 - albendazole /HES 1/5 -m/a BM 8h,
6 - albendazole /HES 1/5 -m/a BM 16h,
7 - albendazole /HES 1/5 -m/a BM 24h

Рис.4. Свойства твердых дисперсий альбендазола с АГ и ГЭК
Fig.4. Properties of solid dispersions of albendazole with AG and HES

Таким образом, данные физико-химических исследований подтвердили образование супрамолекулярных комплексов типа «гость-хозяин» за счет водородных сил между функциональными группами лекарственного вещества (ЛВ) /БМК, АБЗ/ и полимеров, вандерваальсовых взаимодействий, сил гидрофобного взаимодействия, сил адгезии и пр.

На основе данных физико-химических исследований синтезированных комплексов, были выделены перспективные с точки зрения увеличения водорастворимости, как параметра ответственного за увеличение биодоступности, а также антигельминтной активности. Отобранные по этим критериям препараты были подвергнуты скринингу на лабораторных моделях.

Испытание на модели *Trichinella spiralis*. Изучение нематодоцидной активности супрамолекулярных комплексов альбендазола с полимерами проводили на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*, в возрасте 1,5-2 месяцев в дозе 250 личинок на животное [10,11]. Животных заражали через рот введением суспензии с личинками с помощью шприца с канюлей. На 3-и сутки после заражения мышам подопытных групп (по 5 голов в каждой) вводили перорально однократно композиции альбендазола с полимерами (табл. 3). Мыши четвертой группы получали базовый препарат – альбендазол. Все препараты применяли в дозе 10 мг/кг. Животные контрольной



группы получали дистиллированную воду в соответствующих объемах.

Животных убивали декапитацией на 2-е сутки после введения препаратов. Нематодоцидную активность испытуемых препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника, взятия соскобов слизистой оболочки, переварива-

ния в растворе искусственного желудочного сока и подсчета под бинокулярной лупой. Учитывали обнаруженное при этом количество трихинелл. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего количества обнаруженных нематод и интенсивности. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3

Нематодоцидная эффективность межмолекулярных комплексов альбендазола с полимерами при трихинеллезе белых мышей в дозе 10 мг/кг (по препарату)

Table 3

Nematoid efficiency of albendazole intermolecular complexes with polymers at trichinosis of white mice at a dose of 10 mg/kg

Группа животных Animal group	Межмолекулярный комплекс, его состав, содержание ЛВ Intermolecular complex, its composition, the content of drug	Количество животных Number of animals	Обнаружено трихинелл при вскрытии, экз./гол. Trichinella found at autopsy, st. / ind.	Интенсивность, % Intens, %
Подопытная Experimental	Альбендазол/ПВП Albendazole/PVP (1/10), 9 %	5	0	100
Подопытная Experimental	Альбендазол/АГ Albendazole/AG (1/10), 9 %	5	0	100
Подопытная Experimental	Альбендазол/ГЭК Albendazole/HES (1/10), 9 %	5	6,3±0,9	97,47
Подопытная Experimental	Альбендазол (базовый) Albendazole (basic)	5	66,6±6,2	73,12
Контрольная Control	—	5	248,4±6,3	—

Из данных таблицы 3 видно, что комплексы альбендазола с АГ и ПВП обладали 100%-ной активностью, а межмолекулярный комплекс альбендазол : ГЭК = 1 : 10 оказал нематодоцидный эффект, равный 97,47 %. Эффективность базового препарата оказалась значительно ниже, о чем указывает обнаружение в кишечнике у мышей в среднем по 66,6±6,2 экз. трихинелл.

У животных контрольной группы обнаруживали в среднем по 248,4±6,3 трихинелл.

Таким образом, межмолекулярные комплексы альбендазола с АГ и ПВП в дозе 10 мг/кг (в пересчете на альбендазол 0,9

мг/кг) оказали 100%-ю эффективность при экспериментальном трихинеллезе мышей.

Изучение антигельминтной активности на модели *Hymenolepis papae*. Испытание на цестодоцидную активность композиций альбендазола с полисахаридами в сравнении с альбендазолом в равных дозах по 10 мг/кг проводили на белых мышах, экспериментально инвазированных *H. papae* [10,11]. Мышей заражали перорально с помощью шприца, снабженного специальной канюлей, из расчета 200 инвазионных яиц на животное. Для этого собранных от предшествующего заражения цестод *H. papae* растирали пестиком в ступке или разрушали в небольшом объеме водопроводной воды



посредством неоднократного насасывания в шприц с насаженной на него иглой-канюлей для перорального заражения. На 13-е сутки после заражения в желудок мышей разных групп вводили тестируемые препараты однократно в дозе 10 мг/кг в 1% крахмальном геле. Животным контрольной группы вводили крахмальный гель в соответствующих объемах. На 4-е сутки после введения препаратов мышей убивали декапитацией. Активность препаратов учитывали по резуль-

татам гельминтологического вскрытия кишечника. Извлеченных при вскрытии цестод подсчитывали. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего количества обнаруженных цестод и интенсивности. Полученные результаты обработали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel, и они представлены в таблице 4.

Таблица 4

Цестодоцидная эффективность межмолекулярных комплексов альбендазола с полимерами при гименолепидозе белых мышей в дозе 10 мг/кг (по препарату)

Table 4

Cestodocidal efficiency intermolecular complexes with polymers albendazole at gimenolepidoze albino mice at the dose of 10 mg / kg (in preparation)

Группа животных Animal group	Межмолекулярный комплекс, его состав, содержание ЛВ Intermolecular complex, its composition, the content of drug	Количество животных Number of animals	Обнаружено гименолеписов, экз./гол Hymenolepiasis found, st. / ind	Интенсивность, % Intens, %
Подопытная Experimental	Альбендазол/ПВП Albendazole/ PVP (1/10), 9 %	5	2,5±0,4	90,64
Подопытная Experimental	Альбендазол/АГ Albendazole/ AG (1/10), 9 %	5	0	100
Подопытная Experimental	Альбендазол/ГЭК Albendazole/ HES (1/10), 9 %	5	20,4±2,6	23,60
Подопытная Experimental	Альбендазол (базовый) Albendazole (basic)	5	24,2±2,7	10,12
Контрольная Control	—	5	26,7±3,0	—

100%-ю эффективность при гименолепидозе мышей проявил супрамолекулярный комплекс альбендазол : АГ = 1 : 10. Препарат активен как против имагинальных, так и неполовозрелых цестод. При вскрытии кишечника мышей, получавших этот препарат, цестод не обнаруживали. После введения комплекса альбендазол : ПВП = 1 : 10 в кишечнике животных находили нежизнеспособных гименолеписов и единичные экземпляры подвижных цестод (90,64%-я эффективность). Комплекс альбендазол : ГЭК = 1 : 10 оказался недостаточно эффективным против изученных гельминтов. Активность его против цестод была равной 23,6 %. Базо-

вый препарат – альбендазол в испытанной дозе не проявил активности против *H. nana*. В кишечнике животных контрольной группы обнаруживали в среднем по 26,7±3,0 экз./гол. *H. nana*, из них 35 % составили неполовозрелые цестоды.

Изучение антигельминтной активности заявляемых межмолекулярных комплексов на модели *Fasciola hepatica*. Испытание на трематодоцидную активность (экспериментальный фасциоз белых крыс /доза заражения 20 адолескариев *Fasciola hepatica* на животное/) супрамолекулярных комплексов альбендазола с полимерами проводили в дозах по 10 мг/кг (по препарату). Результаты испытаний показали 95,2%-



ю эффективность комплексов альбендазол:АГ=1:10 и альбендазол:ПВП=1:10, тогда как эффективность базового альбендазола

составила 45,5 % (в дозе 10 мг/кг), т.е. в 2 раза ниже эффективности заявляемых нами препаратов (табл. 5).

Таблица 5

Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола с полимерами при фасциолезе белых крыс в дозе 10 мг/кг /по препарату/- (лабораторная модель)

Table 5

Effectiveness of the albendazole supramolecular complexes with the polymers at fascioliasis of white rats at a dose of 10 mg/kg (laboratory model)

Группа животных Animal group	Межмолекулярный комплекс, его состав, содержание ЛВ Intermolecular complex, its composition, the content of drug	Количество животных Number of animals	Обнаружено фасциол при вскрытии, экз./гол Fasciolae found at autopsy, st. / ind.	Интенсивность, % Intens, %
Подопытная Experimental	Альбендазол/АГ Albendazole/ AG (1/10), 9 %	6	0,16	95,2
Подопытная Experimental	Альбендазол/ГЭК Albendazole/ HES (1/10), 9 %	6	0,16	95,2
Подопытная Experimental	Альбендазол (базовый) Albendazole (basic)	6	1,8±0,4	45,5
Контрольная Control	—	6	3,3±0,6	—

Данные лабораторных тестов (табл. №3-5) показали, что супрамолекулярный комплекс альбендазол:АГ=1:10 показал 100%-ную эффективность как против нематод *T. spiralis* и цестод *H. nana*, так и фасциол *F. hepatica*, что подтверждает широкий спектр его антигельминтного действия.

Выявленная высокая эффективность на лабораторных моделях комплексов альбендазола с полисахаридами была подтверждена испытаниями в производственных опытах. Испытание разработанных нами межмолекулярных комплексов альбендазола проводили в экспериментальном хозяйстве «Курилово» Подольского района Московской области на 45 помесных овцах разного возраста, спонтанно инвазированных нематодами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят. Спонтанно инвазированных овец подбирали в опыт по результатам предварительных копроовоскопических исследований методом флотации и эфир-формалиновым методом. Овец разделили на 5 равноценных групп по 8-9 голов в каждой.

Животным первой группы вводили перорально однократно межмолекулярный комплекс состава альбендазол-АГ=1:10 (препарат №1) в дозе 1,0 мг/кг по ДВ. Овцы второй группы получали супрамолекулярный комплекс состава альбендазол-ПВП=1:10» (препарат №2). Овцы третьей и четвертой группы получали базовый препарат – альбендазол (субстанция, на основе которой приготовили стандартные лекарственные формы) в дозах 1 и 10 мг/кг, соответственно. Животные контрольной группы препарат не получали.

Эффективность препаратов учитывали по результатам копроовоскопических исследований методом флотации и эфир-формалиновым методом до и через 18 суток после дегельминтизации. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего количества обнаруженных яиц нематод. Полученные результаты обработали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel, и они представлены в таблице 6.



Таблица 6
Эффективность супрамолекулярных комплексов альбендазола (АБЗ) с полимерами при нематодозах овец

Table 6
Efficiency of albendazole (ABZ) supramolecular complexes with polymers at nematodosis of sheep

Группа животных Animal group	Препараты Preparations	Доза по ДВ, мг/кг Dose, mg/kg	Число животных в группе Number of animals in group	Из них освобо-дилось от инва-зии, го-лов Freed from invasion	Обнаружено яиц нематод в г фекалий, экз. It found nematode eggs in faeces g, ind.		Экс-тенс-эф-фектив-ность Ex-tens, %	Сниже-ние ко-личества яиц нематод Reducing the num-ber of nematode eggs, %
					До опыта To experi-ence	После лечения After the ex-perience		
Нематодироз / Nematodiroz								
Подопытная Experimental	АБЗ/АГ ABZ/AG (1/10)	0,9	9	8	118,3±7,2	6,3±0,8	88,9	95,01
Подопытная Experimental	АБЗ/ПВП ABZ/PVP (1:10)	0,9	9	7	120,5±7,6	15,7±1,6	77,8	87,57
Подопытная Experimental	Альбендазол (базовый) Albendazole (basic)	1,0	9	0	122,0±7,5	117,3±7,6	0	7,13
Подопытная Experimental	Альбендазол (базовый) Albendazole (basic)	10,0	9	9	119,7±8,0	0	100	100
Конт роль Control	-	-	9	0	121,4±7,8	126,3±8,1	-	-
Другие желудочно-кишечные стронгилятозы / Other gastrointestinal strongylatosis								
Подопытная Experimental	АБЗ/АГ ABZ/AG (1/10)	0,9	9	9	131,2±8,3	0	100	100
Подопытная Experimental	АБЗ/ПВП ABZ/PVP (1:10)	0,9	9	8	129,6±7,8	7,6±0,8	88,9	94,32
Подопытная Experimental	Альбендазол (базовый) Albendazole (basic)	1,0	8	0	131,7±7,7	127,3±8,3	0	4,79
Подопытная Experimental	Альбендазол (базовый) Albendazole (basic)	10,0	8	8	132,4±8,2	0	100	100
Конт роль Control	-	-	8	0	130,3±8,7	133,7±8,4	-	-



Анализ данных таблицы №6 показал, что базовый препарат – альбендазол в дозе 10 мг/кг проявил 100%-ный эффект против нематодиров и других желудочно-кишечных стронгилят овец, а в дозе 1,0 мг/кг оказался практически неэффективным. Учитывая то, что супрамолекулярные комплексы «альбендазол/АГ» и «альбендазол/ПВП» испытаны в дозах 0,9 мг/кг по действующему веществу альбендазола эффективность межмолекулярный комплексов в 9,5 и 8,7 раз выше базового препарата при нематодирозе и в 10 раз выше при других желудочно-кишечных стронгилятозах овец. Животные хорошо переносили препараты, побочного их действия на организм не отмечали.

Таким образом, в производственных опытах на овцах, спонтанно инвазирован-

ных нематодами подотряда Strongylata, супрамолекулярные комплексы альбендазола проявили эффективность в 8,5-10 раз выше таковой базового препарата.

Аналогичные испытания в экспериментальном хозяйстве «Курилово» Подольского района Московской области были проведены и с композициями фенбендазола. Испытание проводили на 45 овцах, спонтанно инвазированных нематодирозами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят. Овцам разных групп по 8-9 голов в каждой задавали однократно перорально комплексы фенбендазола в дозе 1,0 мг/кг по ДВ в сравнении с базовым препаратом фенбендазолом в дозах 1,0 и 10 мг/кг. Животные контрольной группы препарат не получали. Результаты испытаний представлены в таблице 7.

Таблица 7

Эффективность препаратов на основе фенбендазола (ФБЗ) при нематодозах овец

Table 7

Efficacy of drugs based on fenbendazole (FBZ) for sheep nematodes

Группа животных Animal group	Препараты Preparations	Доза по ДВ, мг/кг Dose , mg/kg	Число животных в группе Number of animals in group	Из них освобо-дилось от инва-зии, го-лов freed from invasion	Обнаружено яиц нематод в г фекалий, экз. It found nematode eggs in faeces g, ind.		Экс-тенс-эф-фек-тив-но-сть Ex-tens, %	Сниже-ние ко-личе-ства яиц нема-тод Reduc-ing the number of nem-atode eggs, %
					до опыта to experi-ence	после лечения after experi-ence		
Нематодироз / Nematodiroz								
Подопытная Experimental	ФБЗ/АГ FBZ/AG (1/10)	0,9	9	8	138,3±7,8	6,0	88,9	95,67
Подопытная Experimental	Фенбендазол (базовый) Fenbendazole (basic)	1,0	9	0	140,6±7,9	122,8±7,9	0	11,21
Подопытная Experimental	Фенбендазол (базовый) Fenbendazole (basic)	10,0	9	8	139,4±8,2	5	88,9	96,39
Конт роль Control	-	-	9	0	139,2±7,9	138,3±8,0	-	-
Другие желудочно-кишечные стронгилятозы / Other gastrointestinal strongylatosis								
Подопытная Experimental	ФБЗ/АГ	0,9	9	9	144,3±8,63	0	100	100



пытная Experimental	FBZ/AG (1/10)							
Подопытная Experimental	Фенбендазол (базовый) Fenbendazole (basic)	1,0	9	0	142,7±9,2	125,2±8,5	0	12,70
Подопытная Experimental	Фенбендазол (базовый) Fenbendazole (basic)	10,0	9	9	143,4±8,4	0	100	100
Контроль Control	-	-	9	0	142,3±8,8	143,4±8,6	-	-

Спонтанно инвазированных овец подбирали в опыт по результатам предварительных копроовоскопических исследований фекалий методом флотации. Овец разделили на 5 равноценных групп по 8-9 голов в каждой. Животным первой группы вводили перорально однократно супрамолекулярный комплекс ФБЗ/АГ в дозе 1,0 мг/кг по ДВ. Овцы второй и третьей группы получали базовый препарат – фенбендазол (субстанция, на основе которой получен ком-

плекс) в дозах соответственно 1 и 10 мг/кг. Животные контрольной группы препарат не получали.

Эффективность препаратов учитывали по результатам копроовоскопических исследований фекалий методом флотации до и через 18 суток после дегельминтизации. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего количества обнаруженных яиц нематод [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Путем расширения спектра исходных бензимидазолов, включенных в настоящую работу, подтверждена универсальность разработанной нами твердофазной механохимической технологии модификации свойств лекарственных веществ при их совместной обработке в измельчителях-активаторах с регулируемой энергонапряженностью. Высокая эффективность полученных супрамолекулярных комплексов подтверждена на лабораторных моделях и в производственных условиях. Экспериментальные данные подтвердили широкий спектр антигель-

минтной активности комплексов альбендазол/АГ и фенбендазол/АГ при нематодозах овец (95 %-я эффективность при нематодирозе и 100%-я эффективность против стронгилят других видов). Учитывая то, что комплексы альбендазол/АГ и фенбендазол/АГ испытаны в дозе 10 мг/кг (а по ДВ 1,0 мг/кг), то можно полагать, что их эффективность почти в 10 раз выше базовых препаратов (АБЗ и ФБЗ, соответственно). Животные хорошо переносили препараты, побочного их действия на организм не отмечали.

Благодарность: Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (проект №14-16-00026)

Acknowledgment: This research was supported by the Russian Science Foundation (project №14-16-00026)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Спиридонов И.А. Мировая экономика. М.: Инфра-М, 2010. 272 с.
2. Соколов Э.М., Панарин В.М., Зуйкова А.А. Современные проблемы науки в области защиты окружающей среды. Тула: Изд-во ТулГУ, 2010. 400 с.
3. Успенский А.В. Актуальные проблемы ветеринарной паразитологии // Материалы докладов научной конференции «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями», Москва, 2004, вып. 5, С. 212-214.
4. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. М.: Изд-во РАСХН, 2009. 109 с.
5. De Jong W.I., Born P.I.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. Inter. J. Nanomedicine, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 133-149.



6. Халиков С.С., Халиков М.С., Метелева Е.С., Гуськов С.А., Евсеенко В.И., Душкин А.В., Буранбаев В.С., Фазлаев Р.Г., Галимова В.З., Галиуллина А.М. Механохимическая модификация свойств антигельминтных препаратов // Химия в интересах устойчивого развития. 2011. Т. 19, №6. С. 699-703.
7. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. 2013. N1-2. С. 448-457.
8. De Jong W.I., Born P.I.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. Inter. J. Nanomedicine, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 133-149.

9. Лебедева М.Н., Коваленко Ф.П., Джабарова В.И. Экспериментальное обоснование пригодности медапека в качестве препарата выбора для лечения эхинококкозов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2004, N1, С. 40-44.
10. Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитов в биологии и медицине. М.: Наука, 1989. С. 67-73.
11. Кротов А.И. Основы экспериментальной терапии гельминтозов. М.: Медицина, 1973. 272 с.
12. Pozio E. Trichinellosis in the European Union: ecology and economic impact // Parasitol. Today. 1998, vol. 14, no. 1, pp. 35-38.

REFERENCES

1. Spiridonov I.A. *Mirovaya ekonomika* [The world economy]. Moscow, Infra-M Publ., 2010. 272 p. (In Russian)
2. Sokolov E.M., Panarin V.M., Zuikova A.A. *Sovremennye problemy nauki v oblasti zashchity okruzhayushchei sredy* [Modern problems of science in the field of environmental protection]. Tula, Tula State University Publ., 2010, 400 p. (In Russian)
3. Uspenskii A.V. Aktual'nye problemy veterinarnoi parazitologii [Actual problems of veterinary parasitology]. *Materialy dokladov nauchnoi konferentsii «Teoriya i praktika bor'by s parazitarnymi boleznyami»*, Moskva, 2004 [Proceedings of the scientific conference "Theory and practice of struggle against parasitic diseases, Moscow, 2004]. Moscow, 2004, vol. 5, pp. 212-214 (In Russian)
4. Arkhipov I.A. *Antigel'mintiki: farmakologiya i primeneniye* [Antigelmintics: Pharmacology and application]. Moscow, Russian Academy of Agricultural Sciences Publ., 2009. 109 p. (In Russian)
5. De Jong W.I., Born P.I.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. Inter. J. Nanomedicine, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 133-149.
6. Khalikov S.S., Khalikov M.S., Meteleva E.S., Guskov S.A., Evseenko V.I., Dushkin A.V., Buranbaev V.S., Fazlaev R.G., Galimova V.Z., Galiullina A.M. Mechanochemical modification of the properties of antihelminthic preparations. *Khimiya v interesakh*

- ustoichivogo razvitiya* [Chemistry for Sustainable Development]. 2011, vol. 19, no. 6, pp. 699-703. (In Russian)
7. Dushkin A.V., Suntsova L.P., Khalikov S.S. Mechanochemical technology for improving solubility of drugs. *Fundamental'nye issledovaniya* [Basic Investigations]. 2013, no. 1-2, pp. 448-457. (In Russian)
8. De Jong W.I., Born P.I.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards. Inter. J. Nanomedicine, 2008, vol. 3, no. 2, pp. 133-149.
9. Lebedeva M.N., Kovalenko F.P., Dzhabarova V.I. Experimental study medapetka suitability as a drug of choice for treatment of echinococcosis. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni* [Medical Parasitology and parasitic diseases]. 2004, no. 1, pp. 40-44. (In Russian)
10. Astaf'ev B.A., Yarotskii L.S., Lebedeva M.N. *Ekspperimental'nye modeli parazitov v biologii i meditsine* [Experimental models of parasites in Biology and Medicine]. Moscow, Nauka Publ., 1989, pp. 67-73. (In Russian)
11. Krotov A.I. *Osnovy eksperimental'noi terapii gel'mintozov* [Fundamentals of Experimental Therapeutics helminthiasis]. Moscow, Medicina Publ., 1973, 272 p. (In Russian)
12. Pozio E. Trichinellosis in the European Union: ecology and economic impact. *Parasitol. Today*. 1998, vol. 14, no. 1, pp. 35-38.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Принадлежность к организации

Салават С. Халиков* - ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных фторорганических соединений Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова, доктор технических наук; тел.: +7(499)1359332; +7(926)7344999. Россия, 199911 Москва, ул. Вавилова, 28. E-mail: salavatkhalikov@mail.ru

Иван А. Архипов - заместитель директора, доктор ветеринарных наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Всероссийский

AUTHOR INFORMATION

Affiliations

Salavat S. Khalikov* - Doctor of Engineering Science, Leading Researcher of the Laboratory of physiologically active organofluorine compounds, Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds. tel.: +7(499)1359332; +7(926)7344999 28 Vavilova st., Moscow, 199911 Russia E-mail: salavatkhalikov@mail.ru

Ivan A. Arkhipov - Doctor of Veterinary Sciences, Deputy Director, Federal State Scientific Institution "K.I. Skryabin All-Russian Research Institute of Fun-



научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений имени К.И. Скрябина", Москва, Россия.

Анастасия И. Варламова - старший научный сотрудник, кандидат ветеринарных наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений имени К.И. Скрябина", Москва, Россия.

Марат С. Халиков - младший научный сотрудник отдела гербологии, Всероссийский научно-исследовательский институт фитопатологии, Большие Вязьмы, Московская область, Россия.

Юлия С. Чистяченко - аспирант Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия.

Александр В. Душкин - зав. группой, доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск, Россия.

damental and Applied Parasitology of Animal and Plant", Moscow, Russia.

Anastasiya I. Varlamova - Candidate of Veterinary Sciences, Senior Researcher, Federal State Scientific Institution "K.I. Skryabin All-Russian Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animal and Plant", Moscow, Russia

Marat S. Khalikov - Junior Researcher at the Department of herbology, All-Russian Research Institute of Phytopathology, Big Vyazemy, Moscow Region, Russia.

Yulia S. Chistyachenko - postgraduate student of Federal State Institution of Science Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, SB RAS, Novosibirsk, Russia.

Alexander V. Dushkin - Doctor of Chemistry, head of the research group, Federal State Institution of Science Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry, SB RAS, Novosibirsk, Russia.

Критерии авторства

Салават С. Халиков разработал основы технологии механохимической модификации антигельминтных препаратов; Иван А. Архипов предложил схему проведения и организовал антигельминтные испытания препаратов на основе альбендазола в лабораторных условиях и производственных испытаний; Анастасия И. Варламова ответственна за проведение испытаний препаратов на основе фенбендазола; Марат С. Халиков проводил экспериментальную часть работы по получению антигельминтных препаратов на основе альбендазола и фенбендазола; Юлия С. Чистяченко ответственна за получение и проведение анализа физико-химических свойств супрамолекулярных комплексов альбендазола и фенбендазола; Александр В. Душкин ответствен за модификацию лекарственных веществ методами механохимии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 14.11.2015

Contribution

Salavat S. Khalikov, developed the basis for the technology of mechano-chemical modification of anthelmintic drugs; Ivan A. Arkhipov, proposed a scheme of work and organized anthelmintic experiments of albendazole-based drugs in the laboratory and production testing; Anastasiya I. Varlamova, responsible for the testing of fenbendazole-based drugs; Marat S. Khalikov, conducted the experimental part of the work on the production of anthelmintic drugs based on albendazole and fenbendazole; Yulia S. Chistyachenko, responsible for receiving and analyzing the physicochemical properties of supramolecular complexes of albendazole and fenbendazole; Alexander V. Dushkin, responsible for the modification of drugs by mechanochemistry methods.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Received 14.11.2015