

**АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ АЛЬБЕНДАЗОЛА, ПОЛУЧЕННЫХ ПО МЕХАНОХИМИЧЕ-
СКОЙ ТЕХНОЛОГИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АДРЕСНОЙ ДОСТАВ-
КИ DRUG DELIVERY SYSTEM НА ЛАБОРАТОРНОЙ МОДЕЛИ**

И.И. ГЛАМАЗДИН

аспирант

И.А. АРХИПОВ

доктор ветеринарных наук

И.М. ОДОЕВСКАЯ

кандидат биологических наук

Н.В. ХИЛЮТА

аспирант

Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии
им. К.И. Скрябина, 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28,

e-mail: vigis@ncport.ru

С.С. ХАЛИКОВ

доктор технических наук

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

Ю.С. ЧИСТЯЧЕНКО

аспирант

А.В. ДУШКИН

доктор химических наук

Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН,
г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18, e-mail: dushkin@solid.nse.ru

На белых мышах, экспериментально зараженных *Trichinella spiralis* в дозе 250 личинок и *Hymenolepis nana* в дозе 200 инвазионных яиц на животное, испытана эффективность различных лекарственных форм альбендазола, приготовленных по механохимической технологии с использованием адресной доставки DDS (Drug Delivery System). Лекарственная форма № 2 в дозе 10 мг/кг показала 100%-ную эффективность против нематод *T. spiralis* и цестод *H. nana*. Базовый препарат альбендазол в этой же дозе показал соответственно 73,1 и 10,1%-ный эффект.

Ключевые слова: *Trichinella spiralis*, *Hymenolepis nana*, экспериментальное заражение, эффективность, альбендазол, механохимическая технология.

Для борьбы с гельминтозами животных широко применяют альбендазол и его лекарственные формы. Препарат, обладая широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и трематод, успешно используется для лечения гельминтозов на разных видах животных [1].

Альбендазол высоко эффективен против нематод, в том числе, и преимагинальных стадий. Эффективность его против нематодовирусов, буностом, стронгилоидов и трихоцефал несколько ниже. Альбендазол снижает зараженность животных имагинальными фасциолами, но не активен против молодых трематод [4]. Аналогичная картина отмечена и в отношении мониезий. В связи с этим представлял интерес изучение путей повышения эффективно-

сти этого препарата и расширения спектра его действия, а именно путем использования адресной доставки препарата (DDS – Drug Delivery System). DDS обеспечивает повышение эффективности и безопасности препарата путем высвобождения действующего вещества и последующей его транспортировки через биологические мембраны к месту действия. Препараты DDS можно применять в виде различных лекарственных форм [5].

По прогнозу, в ближайшие годы нанотехнологические системы доставки лекарственных веществ займут 90 % рынка инновационных лекарств. Согласно биофармацевтической классификации, альбендазол относится к IV классу препаратов с низкой проницаемостью и растворимостью, т. е. препарат имеет плохую биодоступность и плохо абсорбируется слизистой оболочкой кишечника. Использование механических, химических подходов, методов комплексообразования типа «гость-хозяин» и приемов нанотехнологии позволит повысить растворимость, проницаемость, биодоступность альбендазола и, тем самым, повысит его эффективность и спектр действия.

Цель нашей работы – оценить антигельминтные свойства новых лекарственных форм альбендазола, полученных по технологии механохимической модификации его субстанции с полимерами и созданием препаратов адресной доставки DDS.

Материалы и методы

Испытание новых лекарственных форм альбендазола проводили в лаборатории фармакологии, токсикологии и терапии ВИГИС в апреле-июне 2013 г.

Для проведения испытаний были разработаны новые лекарственные формы альбендазола путем механохимической модификации субстанции альбендазола с полимерами в активаторах ударно-истирающего типа [6].

Испытание на модели *T. spiralis*. Изучение нематодоцидной активности новых лекарственных форм проводили на лабораторной модели трихинеллеза на белых мышах, экспериментально инвазированных *T. spiralis*, в возрасте 1,5-2 мес в дозе 250 личинок на животное [2, 3, 7]. Животных заражали через рот путем введения суспензии с личинками с помощью шприца с канюлей. На третьи сутки после заражения мышам подопытных групп (по 5 голов в каждой) вводили перорально однократно три лекарственных формы альбендазола (№ 1, № 2, № 3), полученные с применением различных полимеров и типов активации. Мыши четвертой группы получали базовый препарат – альбендазол. Все препараты применяли в дозе 10 мг/кг. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в соответствующем объеме.

На вторые сутки после введения препаратов животных убивали декапитацией. Нематодоцидную активность испытуемых препаратов учитывали по результатам гельминтологического вскрытия кишечника, взятия соскобов со слизистой оболочки, переваривания в растворе искусственного желудочного сока и подсчета обнаруженных под бинокулярной лупой количества трихинелл. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест» с расчетом среднего количества обнаруженных нематод и интенсивности.

Опыт на модели *H. nana*. Испытание на цестодоцидную активность этих же лекарственных форм в сравнении с альбендазолом в равных дозах по 10 мг/кг проводили на белых мышах, экспериментально инвазированных *H. nana*. Мышей заражали перорально с помощью шприца с канюлей в дозе 200 инвазионных яиц на животное. Для этого собранных от предшествующего заражения цестод *H. nana* растирали пестиком в ступке или разрушали в небольшом объеме водопроводной воды посредством неоднократного насаживания 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%-ном крахмальном геле. Животным контрольной группы вводили крахмальный гель в соответствующем объеме. На четвертые 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 интенси́вности. Полученные результаты обработали статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Результаты испытания лекарственных форм альбендазола приведены в таблице 1 и свидетельствуют о 100%-ной эффективности против *T. spiralis* лекарственных форм № 1 и № 2. Животные, получавшие эти формы, полностью освободились от трихинелл, о чем свидетельствуют результаты вскрытий кишечника мышей.

1. Нематодоцидная эффективность новых лекарственных форм альбендазола при трихинеллезе белых мышей

Группа животных	Номер препарата	Число животных в группе	Обнаружено трихинелл при вскрытии, экз./гол.	ИЭ, %
Подопытная	1	5	0	100
Подопытная	2	5	0	100
Подопытная	3	5	6,3±0,9	97,47
Подопытная	Альбендазол (базовый)	5	66,6±6,2	73,12
Контрольная	-	5	248,4±6,3	-

Лекарственная форма № 3 оказала также высокий 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 обнаружили, в среднем, по 248,4±6,3 экз. трихинелл.

Таким образом, лекарственные формы альбендазола № 1 и № 2 в дозе 10 мг/кг оказали 100%-ную эффективность при экспериментальном трихинеллезе мышей.

Результаты испытания препаратов при гименолепидозе мышей приведены в таблице 2 и свидетельствуют о различной степени активности лекарственных форм против *H. nana*.

2. Цестодоцидная эффективность новых лекарственных форм альбендазола при гименолепидозе белых мышей

Группа животных	Номер препарата	Число животных в группе	Обнаружено гименолеписов при вскрытии, экз./гол.	ИЭ, %
Подопытная	1	5	2,5±0,4	90,64
Подопытная	2	5	0	100
Подопытная	3	5	20,4±2,6	23,60
Подопытная	Альбендазол (базовый)	5	24,2±2,7	10,12
Контрольная	-	5	26,7±3,0	-

100%-ную эффективность при гименолепидозе мышей проявила лекарственная форма № 2. Препарат активен как против имагинальных, еполовозрелых цестод. При вскрытии кишечника мышей, получавших этот препарат, цестод не обнаружили. После введения лекарственной формы № 1 в кишечнике животных находили нежизнеспособных гименолеписов и

единичные экземпляры подвижных цестод. Эффективность лекарственной формы альбендазола № 1 составила 90,64 %.

Лекарственная форма № 3 оказалась недостаточно эффективной. Активность ее против цестод была равной 23,6 %. Базовый препарат – альбендазол в испытанной дозе не проявил активности против *H. nana*.

В кишечнике животных контрольной группы обнаружили, в среднем, по $26,7 \pm 3,0$ экз./гол. *H. nana*, из них 35 % составили неполовозрелые цестоды.

Таким образом, из испытанных лекарственных форм альбендазола, полученных по механохимической технологии, форма № 2 показала 100%-ную эффективность как против нематод *T. spiralis*, так и цестод *H. nana*, что указывает на широкий спектр антигельминтного действия. Эффективность этой формы в дозе 10 мг/кг на 80,52 % выше против цестод и на 36,8 % выше против нематод по сравнению с базовым препаратом альбендазолом.

Следует отметить, что для лечения трихинеллеза человека альбендазол рекомендуется применять в дозе 20-40 мг/кг ежедневно в течение 2-3 недель [8].

Учитывая перспективность лекарственной формы № 2, полученные результаты на лабораторной модели в дальнейшем следует подтвердить на сельскохозяйственных и домашних животных в полевых условиях.

Литература

1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение. – М., 2009. – 405 с.
2. Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитов в биологии и медицине. – М.: Наука, 1989. – С. 67–73.
3. Кротов А.И. Основы экспериментальной терапии гельминтозов. – М.: Медицина, 1973. – 272 с.
4. Bradley R.E., Randell W.F., Armstrong D.A. Efficacy of albendazole against *Fasciola hepatica* // Amer. J. Vet. Res. – 1981. – V. 42, № 8. – P. 1062–1064.
5. De Jong W.I., Borm P.J.A. Drug delivery and nanoparticles: Applications and hazards // Intern. J. Nanomedicine. – 2008. – V. 3, № 2. – P. 133–149.
6. 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.
7. Gamez-Barrio A., Bolas-Fernandes F., Martinez-Fernandes A.R. Experimental infection of mouse by *Trichinella spiralis* // Wiad. Parasitol. – 1986. – V. 32, № 3. – P. 303–311.
8. Pozio E. Trichinellosis in the European Union: ecology and economic impact // Parasitol. Today. – 1998. – V. 14, № 1. – P. 35–38.

Anthelmintic efficiency of medicinal forms of albendazole received on mechanochemical technologies and use of address delivery Drug Delivery System on laboratory model

I.I. Glamazdin, I.A. Arkhipov, I.M. Odoevskaja, N.V. Hiljuta, S.S. Halikov, J.S. Chistjachenko, A.V. Dushkin

The efficiency of various forms of albendazole prepared on mechanochemical technologies with use of address delivery DDS (Drug Delivery System) is tested on white mice experimentally infected with *Trichinella spiralis* in a doze of 250 larvae and *Hymenolepis nana* in a doze of 200 eggs. The form № 2 in a doze of 10 mg/kg has shown 100% efficiency against *T. spiralis* and *H. nana*. Albendazole in the same doze has shown respectively 73,1 and 10,1% effect.

Keywords: *Trichinella spiralis*, *Hymenolepis nana*, experimental infection, efficiency, albendazole, mechanochemical technology.