**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

УДК 619:616.995.428
DOI:
Поступила в редакцию 27.01.2017
Принята в печать 15.06.2017

**Для цитирования:**
*Мусаев М.Б, Миленина М.В., Архипов И.А., Халиков С.С., Михайлицын Ф.С., Варламова А.И. Эффективность супрамолекулярных комплексов триклабендазола с полимерными наполнителями при фасциолёзе // Российский паразитологический журнал. – М. 2017. – Т.41. – Вып.3. – С.*

**For citation:**
*Musayev M. B., Milenina M. V., Arkhipov I. A., Khalikov, S. S., Mikhalitsyn F. S., Varlamova A.I. The effectiveness of supramolecular complxes of triclabendazole with polymers against Fasciolata. Russian Journal of Parasitology, 2017, V. 41, Iss.3, pp.*

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ТРИКЛАБЕНДАЗОЛА С ПОЛИМЕРНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ ПРИ ФАСЦИОЛЁЗЕ

**Мусаев М.Б[1], Миленина М.В.[1], Архипов И.А.[1], Халиков С.С.[2], Михайлицын Ф.С.3, Варламова А.И.[1]**
[1]Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений имени К.И. Скрябина (ВНИИП им. К.И Скрябина), Москва
[2]Институт элементоорганических соединений им. Н.А. Несмеянова (ИНЭОС РАН), Москва
[3]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

**Реферат**

С применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-истирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью, наработаны 10 инновационных препаратов в виде супрамолекулярных комплексов на основе субстанции триклабендазола с различными водорастворимыми полимерами. Синтез проведен без участия жидких фаз в одну стадию. Комплексы представляют собой тонкодисперсные, легко сыпучие и растворимые в воде порошки с размером частиц до 1-10 микрон.

Все испытанные супрамолекулярные комплексы триклабендазола против половозрелых в 5, а неполовозрелых фасциол 10 раз эффективнее, чем субстанция базового препарата триклабендазола.

По техническим и экономическим причинам наиболее оптимальным препаратом для внедрения в ветеринарную практику выбран комплекс триклабендазола (Триклафасцид) с водорастворимым полисахаридом арабиногалактаном, выделяемым из лиственницы, экологически чистым и безопасным продуктом, который широко применяется в медицине и ветеринарии.

Известно, что нерастворимые в воде антигельминтики, применяемые животным перорально, до 70,0% выводятся во внешнюю среду в неизменном виде с фекалиями, загрязняя окружающую среду. Растворимые в воде супрамолекулярные комплексы, применяемые в сниженной дозе, всасываясь в кровь, обеспечивают высокую биологическую доступность. В дальнейшем, они расщепляются и выводятся в основном с мочой из организма в мизерных количествах, не загрязняя окружающую среду.

Перечисленные положительные признаки супрамолекулярного комплекса по сравнению с субстанцией триклабендазола обеспечивают высокую антигельминтную и экономическую эффективность и безопасность применения.

К числу наиболее распространённых и опасных паразитарных заболеваний животных и человека относится фасциолёз, который широко распространён не только в нашей стране, но и в мире. Заболевание протекает, главным образом, хронически, нередко с тяжёлым клиническим течением. На всей территории России, возбудителем фасциолеза является Fasciola hepatica (Linne, 1758), а в южных районах встречается Fasciola gigantica (Cobbold, 1885).

Анализ литературных данных показывает, что средняя заражённость крупного и мелкого рогатого скота фасциолами по России составляет 28,6%, а в отдельных ее регионах достигает до 90,0%, Архипов И.А., 2004 [1]; Е.Е. Коляда, (2004) [4]; В.В. Лошкарёва, (2005) [6]; В.В. Горохов, (2012) [2] и др.

Фасциолы, паразитируя в печени, вызывают тяжёлые патологические изменения, особенно, в период острого течения болезни. Так, при фасциолёзе экономический ущерб складывается из данных снижения молочной продуктивности (на 10-15%), прироста массы молодняка (5-20%), настрига шерсти овец (10-18%), снижения качества мяса (100-300 ккал/кг), браковки печени и гибели животных, особенно, овец.

Для дегельминтизации животных при фасциолёзе рекомендовано большое количество антигельминтиков: рафоксанид, оксиклозанид, клозантел. Отечественные фирмы производят лекарственные формы на основе импортных субстанций. Однако против молодых фасциол эти препараты недостаточно эффективны. Разработанный ранее в ВИГИСе препарат ацемидофен, против острой формы фасциолёза, в настоящее время не производится.

Единственным в ветеринарной практике активным против молодых фасциол начиная с 4 недельного возраста, является импортный препарат фирмы «Сиба-Гейги» триклабендазол /ТКБ/ (фазинекс 5%-я суспензия). ТКБ имеет химическое название 5-хлоро-6 (2,3- дихлорофенокси) -2-(метилтио)1Н-бензимидазол и представляет собой кристаллический порошок, не растворимый в воде. ТКБ нашёл широкое применение за рубежом и при фасциолёзе крупного рогатого скота его назначают в терапевтической дозе 12, овцам и козам 10 мг/кг [1,3].

В России препарат практически не применяется из-за высокой стоимости и низкой растворимости, из-за которой до 70,0% препарата выводится из организма без усвоения во внешнюю среду с фекалиями, загрязняя окружающую среду.

Для улучшения антигельминтной активности нами была разработана технология доставки лекарственных средств с помощью липидных капсул (липосом). Заключённое в такую капсулу лекарственное вещество достигает своей мишени в концентрированном виде, избежав разбавления в крови. Эта форма нами рассматривалась как эффективная целенаправленная система доставки лекарств. Испытания липосомальных лекарственных форм БМК (карбендазим), химическое название которого метил-N-(2-бензимидазолил)-карбамат и политрема /1,4-бис-(трихлорметилбензол)/ показали высокую эффективность при 10 -кратно сниженных дозах. Таким образом, включение субстанции антигельминтиков в липосомы превращало их в высокоэффективные лекарства [9]. Однако практическое использование липосомных носителей ограничивается коротким сроком их хранения.

Для повышения активности антигельминтиков, снижения больших терапевтических доз и увеличения биологической доступности препарата к гельминтам, паразитирующих в тканях организма и питающиеся кровью, нами был разработан способ получения растворимых комплексных препаратов из нерастворимых в воде субстанций [9], основанный на методе выдвинутыми Нобелевскими лауреатами Д.Д. Крам (Gram) и Ж-М. Лену (Lehn) [5]. Суть метода заключается в образовании супрамолекулярных комплексов типа «гость-хозяин», т.е. молекула полимера («хозяин») имеет полость, в которую войдёт

молекула лекарства («гость»). При этом «гость» удерживается за счёт комплекса различных по природе сил взаимодействия (донорно-акцепторное, электростатическое и ион-дипольное взаимодействие, силы адгезии и пр.). Особо важную роль такие системы выполняют в биологических системах – перенос ионов через биологические мембраны.

Ж-М. Лен показал, что необычные состояния атомов и молекул могут стабилизироваться в комплексах. Эта работа послужила для нас отправной точкой для получения растворимых в воде супрамолекулярных комплексов на основе субстанций антигельминтиков и полимерных наполнителей.

Получение полимерных антигельминтиков базируется на основе реакции стереоэлектронной комплектарности связывающих центров молекул, т.е. на основе взаимодействия радикалов субстанций антигельминтиков с функциональными группами полимера, в качестве которого выступает фармакопейный поливинилпирралидон, низкомолекулярный (ПВП, м.м. 10000± 17000).

В основе реакции лежит образование мицелл, наружная часть мицеллы состоит из молекул растворимого в воде полимера - “хозяина”, внутренняя- содержит молекулы субстанций нерастворимых в воде антигельминтиков (фенбендазола, албендазола, фенасала и др.) - “гостя”.

Для протекания реакции необходимо, чтобы мицеллы полимера– “хозяина” между молекулами имели полости, в которые войдёт “гость”. В данном случае полость образуется в ходе структурной реорганизации “хозяина” в процессе образования комплекса. Полимера следует брать в большем количестве на 10-50%. В качестве органических растворителей мы использовали ацетон или спирт этиловый (ректификат 96%): 40-70 частей растворителя на 100 частей смеси полимера и антигельминтика (в тех частях, сколько необходимо для смачивания объёма полимера и антигельминтика), взятых в грамм – эквивалентных количествах. Названые растворители растворяют полимер (хозяин)для образования межмолекулярных полостей, куда войдёт не растворимый антигельминтик (гость). После тщательного перемешивания в ступке полимера с антигельминтиком, смоченного растворителем, образуется тестообразная масса, которую сушат с выпариванием растворителя. Для измельчения высушенной полимерной массы можно использовать шаровые мельницы или другие измельчители, а величина 70% частиц полимерного продукта должна быть не более 5-9 микрон. В результате комплексный полимерный антигельминтный препарат готов к использованию, где активное действующего вещества – фенбендазол (фезол), фенасал (полифен), албендазол (азол) [10, 11] в комплексе составляет 70%.

Таким образом, в полученных жидкофазным способом комплексных полимерных антигельминтных соединениях сохраняются незамещенные группировки субстанций лекарственных препаратов. В результате вещества приобретают такие физические свойства, как растворимость в воде, при этом увеличивается их биологическая доступность и спектр антигельминтной активности при 3- 5-кратно сниженных дозах.

Получение жидкофазным способом супрамолекулярных антигельминтных препаратов в условиях лаборатории процесс не сложный, но при промышленном производстве возникают проблемы, связанные с использованием сильно пахнущих и легко воспламеняющих растворителей (ацетон, этиловый спирт). Использование таких растворителей не допустимо правилами техники безопасности.

В последние годы Российскими учёными разрабатываются безотходные твёрдофазные механохимические технологии получения материалов широкого назначения.

Получение супрамолекулярных комплексов ТКБ с полимерами.

В результате проведения совместных работ сотрудников Института химии твёрдого тела и механохимии (ИХТТМ СО РАН, г.Новосибирск), Института элементоорганических соединений им. Н.А. Несмеянова (ИНЭОС РАН, г.Москва) и других институтов РАН (в т.ч. в ВНИИП им. К.И. Скрябина), с применением механохимической нанотехнологии были разработаны и испытаны супрамолекулярные комплексы албендазола [12] и никлозамида

[13] с полимерными наполнителями, которые показали высокую эффективность при 10-кратном уменьшении эффективной дозы.

С учетом выше изложенного, для получения наиболее оптимальной лекарственной формы с высокой антигельминтной и экономической эффективностью нами получены 10 инновационных препаратов в виде супрамолекулярных комплексов триклабендазола (ТКБ) с различными водорастворимыми полимерами. Эта технология в отличие от описанного выше жидкофазного способа исключала использование токсичных растворителей (ацетон, этиловый спирт). Надо отметить, что при этом исключаются процессы растворения, осаждения, сушки продукта; нет жидких и твердых отходов. Образцы полученных супрамолекулярных комплексов представляют собой сыпучие порошки (размер частиц от 0,1 - 10 микрон) следующего состава:

1) Триклабендазол/гидроксиэтилкрахмал (ТКБ/ГЭК) =1/10;
2) Триклабендазол/поливинилпирролидон (ТКБ/ПВП) =1/10;
3) Триклабендазол/арабиногалактан/фармакопейный(ТКБ/АГФ) =1/10;
4) Триклабендазол/арабиногалактан/технический (ТКБ/АГТ) =1/10;
5) Триклабендазол/натривая соль карбоксиметилцеллюлозы (ТКБ/Na КМЦ) =1/2;
6) Триклабендазол/двуокись кремния марки (вулкасил) (ТКБ/$SiO_2$) =1/2;
7) Триклабендазол/фукус (ТКБ/Ф) =1/4 и 1/10;
8) Триклабендазол/ламинария (ТКБ/Л) = 1/4 и 1/10.

Получение суспензионных форм триклабендазола с полимерами.

В валковой мельнице были получены суспензионные формы триклабендазола с добавлением различных вспомогательных компонентов (ПАВы, структурообразователи и др.) и полимеров. Составы полученных суспензий приведены ниже:

1) Триклабендазол/поливинилпирролидон, 10% суспензия ТКБ с ПВП;
2) Триклабендазол/арабиногалактан, 10%-я суспензия ТКБ с АГТ.

Целью работы было выявить наиболее эффективный и перспективный образец препарата из 10 выше указанных образцов комплексов ТКБ с разными полимерными наполнителями, установить его терапевтическую дозу при фасциолёзе овец для дальнейшего внедрения в ветеринарную практику

Перед испытанием на домашних животных все комплексы ТКБ были предварительно испытаны на острую токсичность. В результате было установлено, что все комплексы по степени воздействия на организм животных (ГОСТ 12.01.007-76) относятся к 4 классу малотоксичных веществ по классификации опасности веществ.

Испытание субстанции триклабендазола и его 10 супрамолекулярных комплексов триклабендазола с разными полимерными наполнителями проводили в Южном Федеральном округе в неблагополучных, по фасциолёзу овец, хозяйствах. Первый опыт на 67 и 2-й - 58 овцах тушинской породы спонтанно инвазированных фасциолами.

**Материалы и методы**. Для определения степени инвазированности животных, пробы фекалий отбирали индивидуально и исследовали методом Фюллеборна с определением количества яиц фасциол в среднем г/фекалий. Отобранные в первом опыте спонтанно инвазированные фасциолами овцы были распределены по принципу аналогов на 6 подопытных по 10 (п=10) овец и контрольную (п=7) группы. Животные первой подопытной группы получали базовый препарат- субстанцию триклабендазола в дозе 10,0 мг/кг по ДВ в форме водной взвеси. Вторая - 10% суспензию ТКБ с ПВП, третья- комплекс ТКБ/ПВП=1/10, четвертая- комплекс ТКБ/$SiO_2$ = 1/10, пятая- комплекс ТКБ/ГЭК=1/10, шестая- комплекс ТКБ/NaКМЦ=1/10. Все эти препараты хорошо суспендируют в воде и представляют из себя растворимые порошки. Препараты, вводили индивидуально однократно в дозе 10 мг/кг по порошку или по 1,0 мг/кг по действующему веществу (ДВ), в форме водных суспензий. Седьмая группа овец препарат не получала и служила контролем.

Во втором опыте отобранные овцы были распределены также по принципу аналогов на 5 подопытных по (п=10-12) животных в группе. Животные первой подопытной группы

получали комплекс ТКБ/АГТ=1/10, вторая- комплекс ТКБ/АГФ=1:10, третья- комплекс ТКБ/Ф=1:10, четвертая- комплекс ТКБ/Л=1/10. Все выше указанные препараты представляют из себя тонкодисперсные порошки, которые легко образуют суспензии при смешении с водой. Все четыре образца, вводили в дозе 10 мг/кг по препарату, а по ДВ 1,0 мг/кг в форме водного раствора, пятая группа овец получала базовый препарат ТКБ в дозе 1,0 мг/кг по ДВ, как контроль. Препараты вводили индивидуально перорально однократно из полиэтиленовой бутылки.

После дачи препаратов в течение 3-х дней за животными проводили клинические наблюдения.

Для определения эффективности через 25 дней после дачи препарата были взяты пробы фекалий индивидуально от подопытных и контрольных групп животных и исследованы аналогично подбору животных в опыт.

Учёт эффективности лекарственных форм триклабендазола проводили по типу “контрольный и критический тест”, согласно Руководству, одобренному Всемирной Ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (1995) [10].

**Результаты**. Испытания комплексов триклабендазола с полимерами сведены в таблицу № 1, из которой видно, что базовый препарат триклабендазол в дозе 10 мг/кг по ДВ, освободил 9 из 10 животных экстенсэффективность (ЭЭ) при этом составила 90,0%, а количество яиц фасциол в г/фекалий снизилось на 99,0%. 10,0%-я суспензия ТКБ на основе ПВП в дозе 1,0 мг/кг по ДВ оказала ЭЭ равную 90,0%, при снижении яиц на 97,4%. Остальные препараты показали следующие результаты: комплекс ТКБ/ПВП=1/10 показал ЭЭ=90,0% и ИЭ= 97,5%; комплекс ТКБ/$SiO_2$=1/10- ЭЭ=80,0%, ИЭ=94,5%; комплекс ТКБ/ГЭК=1/10 – ЭЭ=70,0%, ИЭ=95,4%; комплекс ТКБ/NaКМЦ=1/10– ЭЭ=70,0%, ИЭ=87,9%. У животных контрольной группы количество яиц в г/фекалий составило в среднем 104,7±7,8 экз.

Таблица 1

Результаты испытания супрамолекулярных комплексов триклабендазола с полимерами при фасциолёзе овец (контрольный тест)

| р | Препарат | Доза мг/кг | Ж-х в группе | Освобод. от фасц | Среднее количество яиц в г/фекалий | | Сниж ен. яиц г/ф. % | ЭЭ % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | до лечения. | после лечения | | |
| | ТКБ субстанция | 10,0 | 10 | 9 | 117,5±11,7 | 1,1±0,1 | 99,0 | 90,0 |
| | 10% суспензия ТКБ/ПВП | 1,0 | 10 | 9 | 92,7±9,3 | 2,7±0,3 | 97,4 | 90,0 |
| | ТКБ/ПВП=1/10 | 1,0 | 10 | 9 | 139,2±13,9 | 2,6±0,3 | 97,5 | 90,0 |
| | ТКБ/$SiO_2$=1/10 | 1,0 | 10 | 8 | 93,4±9,3 | 5,8±0,6 | 94,5 | 80,0 |
| | ТКБ/ГЭК=1/10 | 1,0 | 10 | 7 | 110,7±11,1 | 4,8±0,4 | 95,4 | 70,0 |
| | ТКБ/NaКМЦ= 1/10 | 1,0 | 10 | 7 | 94,2±9,4 | 12,7±1,3 | 87,9 | 70,0 |
| | Контроль | - | 7 | 0 | 103,4±10,2 | 104,7±11,5 | 0 | 0 |

Результаты 2-го опыта испытания эффективности субстанции триклабендазола и его комплексов сведены в таблицу №2, из которой видно, что базовый препарат триклабендазол в дозе 1,0 мг/кг (в 10 раз уменьшенной терапевтической дозе) эффективности не проявил - 27,9%.

Комплекс ТКБ/АГТ=1:10 освободил от фасциол 11 из 12 животных; экстенсэффективность при этом равна 91,6%, а интенсивность яиц фасциол в г/фекалий снижена на 96,6%. Аналогично другие комплексы ТКБ показали следующие результаты: комплекс ТКБ/АГФ=1/10 - ЭЭ=91,6% и ИЭ=96,5%; комплекс ТКБ/Ф=1:10 – ЭЭ=83,3%, ИЭ=93,9%; комплекс ТКБ/Л=1/10 – ЭЭ=91,6%, ИЭ=96,6%.

Таблица 2

Результаты испытания триклабендазола и супрамолекулярных комплексов триклабендазола с полимерами при фасциолезе овец.

**(**копроовоскопия, критический тест)

| р. | Препарат | Доза мг/кг | Ж-х в груп-пе | Освободил от фасц. | Среднее количество яиц в г/фекалий | | % снижен. яиц г/фек. | ЭЭ % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | до лечения. | после лечения | | |
| | ТКБ/АГТ=1/10 | 1,0 | 12 | 11 | 31,24±2,35 | 1,05±0,09 | 96,6 | 91,6 |
| | ТКБ/АГФ=1/10 | 1,0 | 12 | 11 | 30,45±2,70 | 1,05±0,09 | 96,5 | 91,6 |
| | ТКБ/Ф=1/10 | 1,0 | 12 | 10 | 34,15±2,84 | 2,09±0,17 | 93,9 | 83,3 |
| | ТКБ/Л=1/10 | 1,0 | 12 | 11 | 30,42±2,53 | 1,05±0,08 | 96,6 | 91,6 |
| | ТКБ базовый | 1,0 | 10 | 0 | 30,29±3,03 | 21,9±2,19 | 27,9 | 0 |

По результатам проведенных испытаний показано, что супрамолекулярные комплексы ТКБ проявили достаточно высокую экстенсэффективность (70,0-100%) на спонтанно инвазированных фасциолами овцах в дозе 1,0 мг/кг по ДВ, что в 10 раз ниже терапевтической нормы самой субстанции триклабендазола.

В процессе работы было отмечено, что комплекс ТКБ/ГЭК=1/10 при высокой атмосферной влажности и температуре свыше +30ºС слёживается, а комплекс ТКБ/NaКМЦ=1/10 растворяется долго (в течение 5-10 минут), что повышает затраты времени при массовой дегельминтизации, в водном растворе ТКБ/Si02=1/2 отмечается лёгкий осадок двуокиси кремния, ТКБ/Ф=1/10 и ТКБ/Л=1/10 при смешивании с водой образуют густые гелеобразные массы. Поэтому их лучше применять в сухой смеси с кормом.

Все испытанные образцы супрамолекулярных комплексов триклабендазола животными переносились хорошо, отклонений от физиологической нормы и побочных действий нами не отмечены.

Подводя итоги испытаниям супрамолекулярных комплексов триклабендазола было установлено, что все образцы по параметрам острой токсичности при энтеральном пути введения белым мышам согласно ГОСТ 12.1.007-76 относятся к IV классу безопасных веществ.

Испытание эффективности супрамолекулярных комплексов триклабендазола показало их достаточно высокую экстенсэффективность (70,0-100%) на спонтанно инвазированных фасциолами овцах в дозе 1,0 мг/кг по ДВ, что в 10 раз ниже терапевтической нормы самой субстанции триклабендазола.

Из разработанных и испытанных образцов препарата необходимо было отобрать один образец для дальнейшего испытания с целью внедрения его в ветеринарную практику, который отвечал бы таким параметрам, как антигельминтная и экономическая эффективность, транспортировка, хранение, растворимость в воде; запах, вкус, светочувствительность, доступность для приобретения отечественного полимерного компонента.

По всем вышеперечисленным параметрам нами был отобран супрамолекулярный комплекс триклабендазола на основе отечественного полисахарида арабиногалактана технического, условно названный нами “Триклафасцид”.

Для титрации терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса триклабендазола на основе АГТ “Триклафасцид” были отобраны 40 спонтанно инвазированных фасциолами овец тушинской породы, которые по принципу аналогов были распределены на 4 подопытные группы по 10 (п=10) животных в каждой. Первая группа овец получала Триклофасцид в дозе 10 мг/кг по препарату (по ДВ 1,0 мг/кг). вторая- 15 (по ДВ 1,5 мг/кг), третья- 20 мг/кг (по ДВ 2,0 мг/кг), четвёртая группа овец получала базовый препарат субстанцию триклабендазола в терапевтической дозе 10 мг/кг для контроля. Препараты вводили индивидуально перорально, однократно в форме суспензии.

В течение опыта после дачи препаратов животные находились в одинаковых условиях содержания и кормления, за ними проводили клинические наблюдения.

Учёт эффективности проводили через 25 суток после дачи препаратов по данным копроовоскопических исследований, методом «критический тест».

Результаты эффективности препаратов сведены в таблицу № 3, из которой следует, что Триклафасцид в дозе 20 мг/кг по препарату (по ДВ 2,0 мг/кг) проявил 100%-ю эффективность против половозрелых фасциол, это в 5 раз уменьшенная доза по сравнению с субстанцией триклабендазола в терапевтической дозе 10 мг/кг

Таким образом, исходя из проведённого опыта, наименьшая доза супрамолекулярного комплекса Триклафасцид, при которой получена 100%-я эффективность является 2,0 мг/кг по ДВ (20 мг/кг по препарату) и она установлена нами, как терапевтическая при хронической форме фасциолёзе овец.

Таблица 3

Титрация терапевтической дозы супрамолекулярного комплекса ТКБ/АГТ (Триклафасцид) при фасциолёзе овец (копроовоскопия, критический тест)

| г | Препарат | Доза мг/кг По преп./ДВ | Ж-х в группе | Освободилось от фасц. | Среднее количество яиц в г/фекалий | | % сниж. яиц г/фек. | ЭЭ % |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | до лечения. | после лечения | | |
| | ТКБ/АГТ=1/10 | 10/1,0 | 10 | 9 | 30,4±2,35 | 2,6±0,08 | 91,5 | 90,0 |
| | ТКБ/АГТ=1/10 | 15/1,5 | 10 | 9 | 32,5±2,70 | 1,1±0,08 | 96,6 | 90,0 |
| | ТКБ/АГТ=1/10 | 20/2,0 | 10 | 10 | 31,9±2,84 | 0 | 100 | 100 |
| | ТКБ базовый | 10 | 10 | 8 | 30,8±2,53 | 2,2±0,22 | 94,3 | 80,0 |

**Испытание эффективности супрамолекулярного комплекса Триклафасцид против преимагинальных (неполовозрелых) фасциол**.

С целью определения эффективности препарата на неполовозрелые формы фасциол, использовали метод оценки эффективности испытуемых препаратов с определением содержания яиц фасциол в фекалиях у подопытных животных в процессе лечения и по выраженному увеличению содержания яиц после начала лечения и последующему их исчезновению в фекалиях леченых животных, выявляя эффективность препарата.

Это метод основан на феномене раннего и выраженного повышения концентрации яиц гельминтов в фекалиях инвазированных животных под влиянием эффективных антигельминтных препаратов [14]. Животные, инвазированные фасциолами, но не достигшие половой зрелости, в фекалиях яйца фасциол в начале не регистрируются, а после лечения в результате разложения фасциол под действием препарата появляется повышение концентрации не сформировавшихся яиц серого цвета и последующее их исчезновение в фекалиях можно считать, что животное излечилось, а испытуемый препарат рассматривается как эффективным.

Для этого в сентябре было отобрано в опыт 76 молодых животных первого года выпаса на неблагополучных по фасциолёзу пастбищах, у которых в фекалиях не было обнаружено яиц фасциол, но предположительно инвазированные фасциолами, которые были дегельминтизированы супрамолекулярным коплексом триклафасцид в дозе 1,0 мг/кг по ДВ.

Эффективность препарата определяли по данным копроовоскопии, через 3; 7; 14 и 25 сутки после дачи препарата.

В результате оценки эффективности препарата по выраженному увеличению содержания яиц фасциол после начала лечения по сравнению с исходным показателем и последующему исчезновению яиц в фекалиях леченых животных было установлено, что у 76 животных первого года выпаса, которые были свободны от яиц фасциол по данным копроовоскопии, после дачи препарата Триклафасцид в дозе 1,0 мг/кг у 30 из них на 3 сутки были обнаружены недозрелые яйца (серого цвета) фасциол в среднем г/фек. 266,0 экз. На 7-е – 158,0 экз.; 14 – 0,93 экз., на 25 сутки яиц фасциол не обнаружено.

Следовательно, Триклафасцид в дозе 1,0 мг/кг проявил более высокую 100%-эффективность против преимагинальных (неполовозрелых) фасциол. По клиническим признакам, после дачи препарата побочных действий нами не отмечено: температура тела, пульс, дыхание и жвачка были в пределах нормы, животные были активны в движениях, принимали корм и воду.

Экономический расчёт показывает достаточно высокую экономическую эффективность препарата Триклафасцид из-за снижения терапевтической дозы в 5 раз, так как из 1 кг субстанции ТКБ можно приготовить 10 кг ТКБ/АГТ=1/10.

При обработке 1 кг субстанцией ТКБ в терапевтической дозе 10 мг/кг можно обработать в расчёте на одну овцу при средней живой массе 40 кг, 2500 животных, то 10 кг ТКБ/АГТ полученного из 1 кг субстанции ТКБ в терапевтической дозе 2 мг/кг- 12500 животных.

В итоге при применении Триклафасцид можно обработать на 10000 овец больше, чем субстанцией ТКБ.

**Заключение**

С применением механохимической нанотехнологии в измельчителях ударно-истирающего типа с регулируемой энергонапряжённостью, наработаны 10 инновационных препаратов в виде супрамолекулярных комплексов на основе субстанции триклабендазола с различными водорастворимыми полимерами (ТКБ/ГЭК, ТКБ/ПВП, ТКБ/АГФ, ТКБ/АГТ, ТКБ/NaКМЦ, ТКБ/Si02, ТКБ/Ф, ТКБ/Л) без участия жидких фаз в одну стадию. Супрамолекулярные комплексы представляют собой тонкодисперсные легко сыпучие растворимые в воде порошки с размером частиц до 1-10 микрон.

По предварительным данным оценки параметров острой токсичности установлено, что все комплексы при энтеральном пути введения белым мышам согласно ГОСТ 12.1.007-76 относятся к IV классу малотоксичных веществ, из них меньшую токсичность оказал комплекс ТКБ/АГТ, названный нами Триклафасцид.

По техническим и экономическим причинам наиболее оптимальным препаратом для внедрения в ветеринарную практику выбран комплекс ТКБ/АГТ=1/10 (Триклафасцид), с водорастворимым полисахаридом арабиногалактан, выделяемым из лиственницы сибирской [8], экологически чистым и безопасным продуктом, который широко применяется в медицине и ветеринарии.

В пользу данного образца говорит и тот факт, что арабиногалактан, как известный биологически активный полисахарид используется для повышения биодоступности, очищает организм, нормализует пищеварительный тракт, повышает иммунитет при иммунодифицитах, поддерживает нормальный баланс микрофлоры пищеварительного тракта, является питательной средой для благотворных бактерий, чрезвычайно важных для защиты слизистой оболочки желудка от патогенных организмов. Фасциолы локализуясь в желчных протоках вызывают их утолщение (обызвествление), жировую дистрофию и

цирроз печени, а арабиногалактан обладает заметными гепатопротекторными и мембранотропными свойствами, его можно применяться в качестве терапевтического средства, предназначенного для лечения печени [6,8].

Известно, что нерастворимые в воде антигельминтики, применяемые животным перорально, до 70,0% выводятся во внешнюю среду в неизменном виде с фекалиями, загрязняя окружающую среду. Растворимый в воде супрамолекулярный комплекс Триклафасцида, применяемый в сниженной дозе, всасываясь в кровь, обеспечивает высокую биологическую доступность к паразитам. В дальнейшем он расщепляется и выводится в основном с мочой из организма в мизерных количествах, не загрязняя окружающую среду.

Таким образом, антигельминтное средство «Супрамолекулярный комплекс триклабендазола с полимерным наполнителем АГТ обладает хорошей растворимостью, в 5 раз эффективнее, чем базовый препарат триклабендазол.

Перечисленные положительные признаки супрамолекулярного комплекса (Триклафасцида) по сравнению с субстанцией триклабендазола обеспечивают высокую антигельминтную и экономическую эффективность и безопасность применения.

## Литература


1. Архипов И.А. Антигельминтики: фармакология и применение//М.- 2009. -406 с.
2. Горохов В.В. Прогноз эпизоотической ситуации в РФ по основным гельминтозам на 2014 год//Российский паразитол. журнал, 2014, № 2-С.32-33.
3. Демидов Н.В. Антгельминтики в ветеринарии//М., 1982- 362 с.
4. Коляда Е.Е. Эпизоотология и терапия фасциолёза и дикроцелиоза крупного рогатого скота в Среднем Поволжье: Автореф. дис. канд. вет. наук- М., 2004. -25 с.
5. Крам Д.Д. (Kram), Лену Ж-М. (Lehn) Нобелевская премия по химии// Наука и человечество, Международный ежегодник 1989, -С. 203-204
6. Медведева Е.Н., Бабкин В.А., Остроухова Л.А. Арабиногалактан лиственницы-свойства и перспективы использования (Обзор)//Химия растительного сырья, 2003, №1, -С.27-37.
7. Лошкарёва В.В. Маритогония трематод у крупного рогатого скота и оптимизация сроков применения антигельминтиков в условиях Среднего Предуралья: Автореф. дис. вет.наук. – М., 2005. -25 с.
8. Медведева С.А., Александрова Г.П., Сайботалов М.Ю. Арабиногалактан лиственницы сибирской – природный иммуномодулятор // Материалы 5 Междунар. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». СПб.; Петродворец, 2001. С. 104–105.
9. Мусаев М.Б. Изыскание отечественных препаратов для терапии трематодозов животных и их антигельминтная и фармакотоксикологическая характеристика// дис…докт. вет. наук.-2010
10. Патент №2524652, Бюл. № 21, 27.07.2014 г.
11. Патент №2560516, Бюл. №23, 21.07. 2015г
12. Патент №2546535, Бюл., №10, 10.04.2015г
13. Патент№2558922, Бюл. № 22, 10.09. 2015г.
14. Патент№2251105, 27.04. 2005 г.


## References


1. Arhipov I.A. Antigel'mintiki: farmakologiya i primenenie//M.- 2009. -406 s.
2. Gorohov V.V. Prognoz ehpizooticheskoj situacii v RF po osnovnym gel'mintozam na 2014 god//Rossijskij parazitol. zhurnal, 2014, № 2-S.32-33.
3. Demidov N.V. Antgel'mintiki v veterinarii//M., 1982- 362 s.
4. Kolyada E.E. EHpizootologiya i terapiya fasciolyoza i dikrocelioza krupnogo rogatogo skota v Srednem Povolzh'e: Avtoref. dis. kand. vet. nauk- M., 2004. -25 s.

5. Kram D.D. (Kram), Lenu ZH-M. (Lehn) Nobelevskaya premiya po himii// Nauka i chelovechestvo, Mezhdunarodnyj ezhegodnik 1989, -S. 203-204

6. Medvedeva E.N., Babkin V.A., Ostrouhova L.A. Arabinogalaktan listvennicy- svojstva i perspektivy ispol'zovaniya (Obzor)//Himiya rastitel'nogo syr'ya, 2003, №1, -S.27-37.

7. Loshkaryova V.V. Maritogoniya trematod u krupnogo rogatogo skota i optimizaciya srokov primeneniya antigel'mintikov v usloviyah Srednego Pred'ural'ya: Avtoref. dis. vet.nauk. – M., 2005. -25 s.

8. Medvedeva S.A., Aleksandrova G.P., Sajbotalov M.YU. Arabinogalaktan listvennicy sibirskoj – prirodnyj immunomodulyator // Materialy 5 Mezhdunar. s"ezda «Aktual'nye problemy sozdaniya novyh lekarstvennyh preparatov prirodnogo proiskhozhdeniya». SPb.; Petrodvorec, 2001. S. 104–105.

9. Musaev M.B. Izyskanie otechestvennyh preparatov dlya terapii trematodozov zhivotnyh i ih antigel'mintnaya i farmakotoksikologicheskaya harakteristika// dis…dokt. vet. nauk.-2010

10. Patent №2524652, Byul. № 21, 27.07.2014 g.

11. Patent №2560516, Byul. №23, 21.07. 2015g

12. Patent №2546535, Byul., №10, 10.04.2015g

13. Patent№2558922, Byul. № 22, 10.09. 2015g.

14. Patent№2251105, 27.04. 2005 g.

**Russian Journal of Parasitology, 2017, V.41, Iss.3**
DOI:
Received 27.01.2017
Accepted 15.06.2017

## THE EFFECTIVENESS OF SUPRAMOLECULAR COMPLXES OF TRICLABENDAZOLE WITH POLYMERS AGAINST FASCIOLATA

**Musayev M. B.[1], Milenina M. V.[1], Arkhipov I. A.[1], Khalikov, S. S.[2], Mikhalitsyn F. S.[3], Varlamova A.I.[1]**

[1]All-Russian scientific research Institute of fundamental and applied Parasitology of animals and plants named after K. I. Skryabin, Moscow
[2]Institute of Organoelement compounds, Moscow
[3]First MSMU after I. M. Sechenova, Moscow

**Abstract**

With the usuing of mechanochemical nanotechnology in the mills of shock-attrition type with adjustable energy densities, developed 10 innovative drugs in the form of supramolecular complexes on the basis triclabendazole with various water-soluble polymers without participation of the liquid phase in one stage. They are fine dry water-soluble powders with a particle size of 1-10 microns.

All tested supramolecular complexes of triclabendazole against sexually Mature at 5, and immature Fasciala 10 times more effective than the drug substance of Tticlabendazole.

For technical and economic reasons the most optimal product for introduction into veterinary practice is the complex Tticlabendazole, with a water-soluble polysaccharide arabinogalactan, extracted from larch, environmentally and safe product that is widely used in medicine.

It is known that water-insoluble anthelmintic, applied to animals orally, to 70.0% excreted into the environment unchanged in the faeces, contaminating the environment. Water-soluble supramolecular complexe Tticlabendazole used in a reduced dose, soaked in blood, provide a high

biological availability. In the future, they are broken down and eliminated in the urine from the body in miniscule amounts, without polluting the environment.

These positive signs supramolecular complex compared with the substance triclabendazole anthelmintic and provide high economic efficiency and safety.

© 2017 The Authors. 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