УДК 619:615.995.1-085

DOI: 10.31016/1998-8435-2018-12-2-62-67

Острая токсичность и антигельминтная эффективность химедола

Камила Рахымбердиевна Тоимбетова [1], Момун Арзыбаевич Арзыбаев [2], Азизбек Бакаевич Шакиров [3], Айнура Муратовна Малабаева [4], Назира Шыйтыева [5]

[1–3] Кыргызский национальный аграрный университет им. К. И. Скрябина, 720005, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Медерова, 68; e-mail: amomun@mail.ru

[4–5] Институт химии и химических технологий национальной академии наук Кыргызской Республики, 720071, Кыргызская Республика, г. Бишкек, пр. Чуй 265-а; e-mail: malabaeva1986@mail.ru

Поступила в редакцию: 20.09.2017; принята в печать: 04.04.2018

Аннотация

Цель исследований: *изучение острой токсичности и антигельминтной эффективности нового антигельминтного препарата химедола.*

Материалы и методы. *Объектом исследования был антигельминтный препарат химедол, полученный в Институте химии и химических технологий национальной академии наук Кыргызской Республики путем направленного синтеза (Патент KG №1954, 2017). Опыты по определению острой токсичности химедола проводили на 36 клинически здоровых белых мышах обоего пола живой массой 18–22 г путем перорального введения препарата в виде 10%-ного водного раствора в дозах 1000, 1500, 2000, 2500 и 3000 мг/кг живой массы. Статистическую обработку цифровых материалов проводили методом пробит-анализа. Испытание антигельминтной эффективности препарата осуществляли по методу контроль-теста на 40 ягнятах, спонтанно инвазированных мониезиями. Химедол ягнятам задавали через рот (per os) индивидуально в виде водной суспензии в дозах 10, 20 и 30 мг/кг живой массы однократно. Контрольные животные дегельминтизации не подвергались. Для копрологических исследований использовали метод флотации.*

Результаты и обсуждение. *Максимально переносимая доза ($ЛД_0$) химедола для белых мышей составила 1000 мг/кг, $ЛД_{16}$ – 1420, среднесмертельная доза ($ЛД_{50}$) – 2110 (1563÷2845,5), $ЛД_{84}$ – 2970 мг/кг и абсолютно смертельная доза ($ЛД_{100}$) – 3000 мг/кг. Следовательно, химедол является малотоксичным для животных химиотерапевтическим препаратом. В опытах по испытанию антительминтной эффективности химедола при мониезиозе овец установлено, что препарат проявляет антигельминтную активность уже в дозе 10 мг/кг: из 10 ягнят освободились от гельминтов 8, а число яиц в 1 г фекалий уменьшилось на 83,43%. Применение химедола в дозах 20 и 30 мг/кг приводит к полному излечению животных от мониезиоза (100%).*

Ключевые слова: *антигельминтик, острая токсичность, летальная доза, химедол, белые мыши, овцы, мониезиоз, гельминтозы, эффективность, дегельминтизация.*

Для цитирования: *Тоимбетова К. Р., Арзыбаев М. А., Шакиров А. Б., Малабаева А. М., Шыйтыева Н.* Острая токсичность и антигельминтная эффективность химедола // Российский паразитологический журнал. 2018. Т. 12. № 2. С. 62–67. https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-62-67

© Тоимбетова К. Р., Арзыбаев М. А., Шакиров А. Б., Малабаева А. М., Шыйтыева Н.

Acute Toxicity and Anthelmintic Efficacy of Khimedol

Kamila R. Toimbetova [1], Momun A. Arzybaev [2], Azizbek B. Shakirov [3], Aynura M. Malabaeva [4], Nazira Shyityeva [5]

[1–3] Kyrgyz National Agrarian University named after K. I. Skryabin, the Kyrgyz Republic, 720005, Bishkek, Mederova street, 68; e-mail: amomun@mail.ru

[4–5] Institute Chemistry and Chemical Technology of National Academy of Science of Kyrgyz Republic, the Kyrgyz Republic, 720071, Bishkek, Chuj Avenue, 265-a; e-mail: malabaeva1986@mail.ru

Submitted 20.09.2017; accepted for printing: 04.04.2018

Abstract

The purpose of the research: *to study acute toxicity and anthelmintic efficacy of khimedol, a new anthelmintic preparation.*

Materials and methods. *Khimedol, anthelmintic preparation which was received by means of streamlined synthesis in the Institute Chemistry and Chemical Technology of National Academy of Science of Kyrgyz Republic was the object of the research (KG patent No. 1954, 2017). Experiments on identification of acute toxicity of khimedol were carried on 36 clinically healthy white mice of both genders with body weight about 18–22 g by means of oral supplementation of medication in the form of 10 % hydrous solution in dose of 1,000, 1,500, 2,000, 2,500 and 3,000 mg/kg of body weight. Statistical manipulation of digital materials was carried by the probit analysis method. Testing of anthelmintic efficacy of the medication was performed by control-test method on 40 lambs, which were infested by moniezia spontaneously. Khimedol was individually given to the lambs by mouth (per os) in a form of hydrous solution as a single dose of 10, 20, 30 mg/kg of body weight. Control animals were not undergone deworming. Flotation method was used for coprological surveys.*

Results and discussion. *Maximum tolerated dose of khimedol (LD_0) for the white mice was 1,000 mg/kg, LD_{16} – 1420 mg/kg, median lethal dose (LD_{50}) – 2,110 (1,563÷2,845.5) mg/kg, LD_{84} – 2,970 mg/kg, and absolutely lethal dose (LD_{100}) – 3,000 mg/kg. Therefore, khimedol is a medication with low toxic potential to animals. During the experiments on testing the anthelmintic effectiveness of khimedol on sheep with monieziasis it has been established that the preparation exhibits its anthelmintic efficacy in a dose of 10 mg/kg: among 10 lambs 8 were treated from worms, and the number of eggs in 1 g of feces was decreased by 83.43%. Administration of khimedol in a dose of 20 and 30 mg/kg leads to full recovery of an animal from monieziasis (100%).*

Keywords: *anthelmintic, acute toxicity, lethal dose, khimedol, white mice, sheep, monieziasis, helminthiases, efficacy, deworming.*

For citation: Toimbetova K. R., Arzybaev M. A., Shakirov A. B., Malabaeva A. M., Shyityeva N. Acute toxicity and anthelmintic efficacy of khimedol. *Rosiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology.* 2018; 12(2):62–67. https://doi.org/10.31016/1998-8435-2018-12-2-62-67

Введение

Овцеводство – основная отрасль животноводства Кыргызстана. Однако, отсутствие научно обоснованных плановых лечебно-профилактических мероприятий с учетом биологических особенностей паразитов, эпизоотологических факторов инвазионных болезней для каждого региона республики привело к резкому росту заболеваемости овец гельминтозами [1, 7]. Участились также случаи заболевания людей зоонозами (альвеококкоз, эхинококкоз, кишечные гельминтозы и др.) (эхинококкоз и альвеококкоз в Алайской долине Ошской области) [1].

Как известно, на сегодняшний день единственным эффективным методом борьбы с гельминтозами является химиотерапия. Ее успех напрямую зависит не только от наличия в арсенале ветеринарных работников высокоэффективных, малотоксичных, общедоступных, безвредных, экологически безопасных антигельминтных препаратов широкого спектра действия, но и в равной мере от качественного и количественного обновления состава применяемых антигельминтиков. Частое применение для дегельминтизации животных одних и тех же препаратов приводит к появлению резистентных штаммов гельминтов [8].

Исходя из вышеизложенного, изыскание новых антигельминтных препаратов и изучение их фармакотоксикологических свойств является неотъемлемым звеном борьбы с гельминтозами животных.

Химедол – новый антигельминтный препарат, разработанный сотрудниками Института химии и химических технологий Национальной академии наук Кыргызской республики и Кыргызского национального аграрного университета им. К. И. Скрябина [16].

Цель наших исследований – изучение острой токсичности и антигельминтной эффективности нового антигельминтного препарата химедола.

Материалы и методы

При изучении токсикологических свойств новых антигельминтных препаратов особое значение имеют параметры их острой токсичности [1, 3, 4–6, 11–15]. Эти показатели необходимы для установления степени опасности химического вещества, а также для дальнейших его исследований, где требуется знание максимально переносимых и среднесмертельных доз. Острую токсичность лекарственных веществ определяют по следующим параметрам: $ЛД_0$ – максимально переносимая доза, $ЛД_{50}$ – средняя смертельная доза, $ЛД_{100}$ – минимальная смертельная доза, а также $ЛД_{16}$ и $ЛД_{84}$ для установления доверительных границ $ЛД_{50}$ [3, 13].

Опыты по определению параметров острой токсичности химедола проводили на 36 клинически здоровых белых мышах обоего пола живой массой 18–22 г путем перорального введения препарата в виде 10%-ного водного раствора в дозах 1000, 1500, 2000, 2500 и 3000 мг/кг живой массы. Контрольные животные получали соответствующий объем воды. Статистическую обработку цифровых данных проводили методом пробит-анализа Литчфилда и Уилкоксона (1949) [17] в модификации З. Рота (1960) [18] с использованием обычной миллиметровой бумаги [10].

Испытание антигельминтной эффективности препарата проводили в частном овцеводческом хозяйстве Жураева К. Ж. в селе Беловодское Московского района Чуйской области Кыргызской Республики по методу контрольтеста [2, 19]. Для этого путем двукратной гельминтокопроскопии по методу флотации с насыщенным раствором аммиачной селитры [9] отобрали 40 ягнят текущего года рождения обоего пола живой массой 14–17 кг, спонтанно инвазированных мониезиями.

Животных по принципу аналогов разделили с учетом зараженности и массы тела на четыре группы по 10 голов в каждой. Ягнята в течение опыта находились в общей отаре на пастбище под постоянным наблюдением. Животным первой, второй и третьей групп задавали однократно химедол в дозах соответственно 10, 20 и 30 мг/кг перорально в виде водной суспензии с помощью бутылки. Четвертая группа служила контролем и дельминтизации не подвергалась.

Антигельминтную эффективность химедола учитывали по результатам копрологических исследований животных по типу «контрольный тест» до и через 12 сут после его применения [2].

Результаты и обсуждение

Результаты опытов по изучению параметров острой токсичности химедола показали, что клиника отравления мышей токсическими дозами химедола выражалась главным образом в проявлении сначала возбужденного состояния (беспокойство, повышенная реакция на внешние раздражители, тахикардия, учащенное дыхание), которое в последующем быстро переходило к прогрессирующему угнетению, приводящему к полной прострации. В дальнейшем у животных снижалась чувствительность к звуковым и тактильным раздражителям, дыхание становилось редким и затрудненным, а также у них отмечали гипотермию и диарею, обильную саливацию и потоотделение, частое икание. Первые случаи гибели животных, получивших токсические дозы препарата, зарегистрировали через 5–30 мин. после введения. Большая часть мышей погибала, как правило, в течение первого дня опыта. Смерть наступала в состоянии крайнего угнетения, что свидетельствует о серьезном нарушении функции центральной и вегетативной нервной системы у животных под действием испытуемого вещества.

При патологоанатомическом вскрытии трупов павших белых мышей обнаружено: головной мозг кровенаполнен, под твердой оболочкой точечные кровоизлияния; слизистая оболочка желудка и кишечника сильно гиперемирована, местами имеются участки обширных кровоизлияний и некроза; печень увеличена в объеме, темно-красного цвета, ее паренхима размягчена; почки обычных размеров, под оболочкой множественные точечные кровоизлияния; сердце дряблое, миокард мягкой консистенции, в желудочках содержится сгустки крови темно-красного цвета, на эпикарде и эндокарде точечные кровоизлияния; легкие отечны, темно-красного цвета, кровеносные сосуды расширены.

Максимально переносимая доза ($ЛД_0$) химедола для белых мышей составила 1000 мг/кг, $ЛД_{16}$ – 1420, среднесмертельная доза ($ЛД_{50}$) – 2110 (1563÷2845,5), $ЛД_{84}$ – 2970 и абсолютно смертельная доза ($ЛД_{100}$) – 3000 мг/кг (табл. 1).

В опытах по испытанию антигельминтной эффективности химедола при мониезиозе овец установлено, что в течение всего опыта каких-либо отклонений от нормы в общем состоянии, поведении, приеме корма и воды у подопытных и контрольных животных не отмечено.

Анализ результатов копрологических исследований, проведенных до и на 12-е сутки после дачи препарата, показал (табл. 2), что из 10 голов ягнят первой группы, получивших химедол в дозе 10 мг/кг, освободились от гельминтов 8, а число яиц в 1 г фекалий уменьшилось на 83,43%. Во второй и третьей

группах все ягнята, получившие препарат в дозах 20 и 30 мг/кг, не выделяли яиц мониезий (100%), следовательно, они были свободны от гельминтов. Интенсивность выделения яиц цестод контрольными животными в течение опыта существенно не изменялась.

Таблица 1

Параметры острой токсичности химедола для белых мышей при пероральном введении

Доза, мг/кг	Число мышей, гол.	Результат		Параметры острой токсичности
		пало	выжило	
1000	6	0	6	$ЛД_0$ = 1000 мг/кг $ЛД_{16}$ = 1420 мг/кг $ЛД_{50}$ = 2110 (1563÷2845,5) мг/кг $ЛД_{84}$ = 2970 мг/кг
1500	6	1	5	
2000	6	3	3	
2500	6	5	1	
3000	6	6	0	
Контроль	6	0	6	

Таблица 2

Результаты испытания химедола при мониезиозе овец

Группа животных	Число ягнят в группе	Доза, мг/кг	Освободилось от гельминтов, гол.	Среднее число яиц гельминтов в 1 г фекалий, экз.		Процент снижения числа яиц гельминтов в фекалиях
				до применения препарата	после применения препарата	
Первая	10	10	8	125,6±9,87	24,8±3,71	83,43
Вторая	10	20	10	145,7±10,23	0	100
Третья	10	30	10	119,2±7,19	0	100
Четвертая (контроль)	10	–		129,8 9,56	149,4±11,32	0

Заключение

Таким образом, среднесмертельная доза ($ЛД_{50}$) химедола для белых мышей при пероральном введении превышает 2000 мг/кг. Это свидетельствует о том, что по существующей квалификации опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм химедол относится к малотоксичным веществам [15].

Препарат проявляет специфическую антигельминтную активность уже в дозе 10 мг/кг. Из 10 ягнят освободились от гельминтов 8, а число яиц в 1 г фекалий уменьшилось на 83,43%. Применение химедола в дозах 20 и 30 мг/кг приводит к полному излечению животных от мониезиоза (100%).

Литература

1. Арзыбаев М. А., Байдинов Т. Б. и др. Антигельминтная активность бис-N,N-(диметилфармамид) сульфата меди (II) // Вестник КНАУ им. К. И. Скрябина. 2015. № 2(34). С. 42–44.
2. Архипов И. А. Антигельминтики: фармакология и применение. М., 2009. С. 60–96, 281–292.
3. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. С. 43–45.
4. Веселова Т. П. Проблемы фармакологии и токсикологии антгельминтиков в ветеринарии // Итоги науки и техники. Серия: Животно¬водство и ветеринария. М.: ВИНИТИ, 1978. Т. 10. С. 92–100.

5. Демидов Н. В. Антгельминтики в ветеринарии. М.: Колос, 1982. С. 229, 367–369.

6. Диденко П. П. Современные аспекты изыскания новых антгельминтиков, лекарственных форм их применения и химиотерапии наиболее распространенных гельминтозов овец: автореф. дис. … д-ра вет. наук. М., 1993. С. 12–19.

7. Исаев М. А., Арзыбаев М. А. Дегельминтизация живачных животных при спонтанном дикроцелиозе применением альмегума и альпемеди // Вестник КНАУ им. К. И. Скрябина. 2012. № 5(27). С. 85–88.

8. Кармалиев Р. С. Резистентность стронгилят пищеварительного тракта жвачных к бензимизазолкарбаматам в регионе Западного Казахстана // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. 2013. Т. 42. С. 139–146.

9. Котельников Г. А., Хренов В. А. Методические рекомендации по диагностике наиболее распространенных гельминтозов сельскохозяйственных животных. М., 1980. 34 с.

10. Кудрин А. Н., Понамарева Г. Т. Применение математики в экспериментальной и клинической медицине. М., 1967. 356 с.

11. «Методические указания по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве», утвержденные Главным управлением ветеринарии Госагропрома СССР 14 декабря 1981 г.

12. Новик Т. С. Механизм биологического действия антгельминтиков –бензимидазолов на примере эмбриотропной и антимитотической активности: дис. …д-ра биол. наук. М., 1992. С. 10–20, 52–76.

13. Першин Г. Н. Методы экспериментальной терапии (Практическое руководство). М.: Медицина, 1971. С. 524–537.

14. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 8–12.

15. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (Токсикометрия). М.: Медицина, 1970. С. 219–225.

16. Сулайманкулов К. С., Малабаева А. М., Шыйтыева Н. и др. Дихлоробис (тетраимидазол) меди (II), обладающий антигельминтной активностью. Патент KG 1954, 31.03.2017.

17. Litchfield J. T., Wilcoxon F. J. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. Pharm. Exp. Ther., 1949; 96: 99–113.

18. Roth Z. Physiologia Bogtmoslovenica. Praga, 1960; pp. 125–128.

19. Wood I. B., Amaral N. K., Bairden K., Duncan J. L., Kassai T., Malone J. B. Jr., Pankavich J. A., Reinecke R. K., Slocombe O., Taylor S. M. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). J. Vet. Parasitology. 1995; 58: 181–213.

References

1. Arzybaev M. A., Bajdinov T. B. and others. Anthelmintic activity N,N-dimethylformamide of cuprous sulphate (II). *Vestnik KNAU im. K. I. Skryabina = Newsletter of Kyrgyz National Agrarian University named after K. I. Skryabin*. 2015; 2(34): 42–44. (In Russ.)

2. Arkhipov I. A. Anthelmintic drugs: pharmacology and application. Moscow, 2009; pp. 60–96, 281–292. (In Russ.)

3. Belenkij M. L. Components of quantitative evaluation of drug-induced effect. L., 1963; pp. 43–45. (In Russ.)

4. Veselova T. P. Problems of anthelmintic pharmacology and toxicology in veterinary medicine. *Itogi nauki i tekhniki. Seriya: Zhivotnovodstvo i veterinariya = The results of science and technology. Edition: animal industry and veterinary medicine.* M., VINITI Publ. 1978; (10): 92–100. (In Russ.)

5. Demidov N. V. Anthelmintic in veterinary medicine]. Moscow: Kolos Publ., 1982; pp. 229, 367–369. (In Russ.)

6. Didenko P. P. Modern aspects for researching new anthelmintic, pharmaceutical forms and their administration, and chemotherapy of the most popular sheep helminthiases. Dr. vet. sci. diss. Moscow. 1993; pp. 12–19. (In Russ.).

7. Isaev M. A., Arzybaev M. A. Deworming of ruminant animals at spontaneous dicrocoeliosis using almegum and alpemed. *Vestnik KNAU im. K. I. Skryabina = Newsletter of K. I. Skryabin KNAU*. 2012; 5(27): 85–88. (In Russ.)

8. Karmaliev R. S. Resistance of strongilat of ruminants' digestive tract to the benzimizazolkarbat at West Kazakhstan region. *Tr. Vseros. in-ta gel'mintol = Proc. of Russia National Institute of helminthology*. 2013; (42): 139–146. (In Russ.).

9. Kotelnikov G. A., Hrenov V. A. Methodological recommendations for diagnosis of the most popular farm animals helminthiases. Moscow. 1980; 34 p. (In Russ.)

10. Kudrin A. N., Ponamareva G. T. Using math in experimental and clinical medicine. Moscow. 1967; 356 p. (In Russ.)

11. Methodological instructive regulations for determining of medication toxic properties, using in veterinary medicine and animal industry, confirmed by Main Directorate of veterinary medicine of State Agriculture Committee of the USSR on December 14, 1981. (In Russ.)

12. Novik T. S. Mechanism of anthelmintic-benzimidazole biological effect using the example of embryotrophic and antimitotic activity. Dr. biol. sci. diss. Moscow. 1992; pp. 10–20, 52–76. (In Russ.).

13. Pershin G. N. Methods of experimental treatment. Guidance manual. Moscow: Medicine Publ., 1971; pp. 524–537. (In Russ.)

14. Guidance on experimental (pre-clinical) study of the new pharmaceutical substance. Moscow. 2005; pp. 8–12. (In Russ.)

15. Sanotskiy I. V. Methods of determination of toxicity and danger of chemical substances (Toxicometry). Moscow: Medicine Publ., 1970; pp. 219–225. (In Russ.)

16. Sulaymankulov K. S., Malabaeva A. M., Shyityeva N. and others. Cupric dihlorobis (tetraimidazol) (II) possessed anthelmintic activity. Patent KG 1954, 31.03.2017. (In Russ.)

17. Litchfield J. T., Wilcoxon F. J. A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *Pharm. Exp. Ther.* 1949; (96): 99–113.

18. Roth Z. Physiologia Bogtmoslovenica. Praga. 1960; pp. 125–128.

19. Wood I. B., Amaral N. K., Bairden K., Duncan J. L., Kassai T., Malone J. B. Jr., Pankavich J. A., Reinecke R. K., Slocombe O., Taylor S. M. et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *J. Vet. Parasitology*. 1995; (58):181–213.