

УДК 619:616.995.1-085

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74

Влияние механохимической технологии на антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов фенбендазола с экстрактом солодки

Иван Алексеевич Архипов¹, Анастасия Ивановна Варламова¹,
Салават Самадович Халиков², Константин Михайлович Садов¹,
Александр Валерьевич Душкин³

¹Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», 117218, Москва, ул. Б. Черемушкинская, 28, e-mail: arsphoeb@mail.ru

²Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН, 119991, Москва, ул. Вавилова, 28, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

³Институт химии твердого тела и механохимии Сибирского отделения РАН, 630128, г. Новосибирск, ул. Кутателидзе, 17

Поступила в редакцию: 25.12.2019; принята в печать: 13.01.2020

Аннотация

Цель исследований: изучение влияния механохимической технологии на антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов фенбендазола с экстрактом солодки.

Материалы и методы. Испытания супрамолекулярных комплексов фенбендазола (СМКФ) с экстрактом солодки (ЭС) проводили на 127 головах молодняка овец, спонтанно инвазированных нематодирусами и другими видами желудочно-кишечных стронгилят. При каждом гельминтозе животным разных групп по 8-11 голов в каждой задавали однократно перорально СМКФ с ЭС в дозе 2,0 мг/кг по ДВ в форме 10 и 17%-ных порошков и 2,4 и 4,5%-ных суспензий в сравнении с базовым препаратом – фенбендазолом (ФБЗ) в дозе 2,0 мг/кг. СМКФ с ЭС наработан по механохимической технологии в течение 2 ч. Контролем служила группа овец, не получавшая препарат. Антигельминтную эффективность препаратов учитывали по результатам копроовоскопических исследований овец методом флотации до и через 16 сут после применения препаратов. Учет эффективности препаратов проводили по типу «контрольный тест».

Результаты и обсуждение. СМКФ с ЭС в дозе 2,0 мг/кг по ДВ в форме 10 и 17%-ных порошков и 2,4 и 4,5%-ных суспензий показал соответственно 89,2; 83,12; 82,09 и 83,59%-ную эффективность против *Nematodirus spp.* и 88,73; 67,3; 83,87 и 86,38%-ную активность против других видов *Strongylata* при получении 22,7 и 21,9%-ного эффекта базового препарата – ФБЗ.

Ключевые слова: фенбендазол, супрамолекулярный комплекс, экстракт солодки, эффективность, *Strongylata*, овцы.

Для цитирования: Архипов И. А., Варламова А. И., Халиков С. С., Садов К. М., Душкин А. В. Влияние механохимической технологии на антигельминтную эффективность супрамолекулярных комплексов фенбендазола с экстрактом солодки // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 1. С. 70–74.

<https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>

© Архипов И. А., Варламова А. И., Халиков С. С., Садов К. М., Душкин А. В., 2020

The Influence of Mechanochemical Technology on Anthelmintic Efficacy of Supramolecular Complexes of Fenbendazole with Licorice Extract

Ivan A. Arkhipov¹, Anastasia I. Varlamova¹, Salavat S. Khalikov²,
Konstantin M. Sadov¹, Alexander V. Dushkin³

¹All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B.Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: arsphoeb@mail.ru

²Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences, 28, Vavilov Street, Moscow, 119991, e-mail: salavatkhalikov@mail.ru

³Solid state chemistry and mechanochemistry of the Siberian branch of the Russian academy of sciences (ISSC SB RAS), 17 Kutatelidze Str., Novosibirsk, 630128

Received on: 25.12.2019; accepted for printing on: 13.01.2020

Abstract

The purpose of the research is studying the effect of mechanochemical technology on anthelmintic efficacy of supramolecular complexes of fenbendazole with licorice extract.

Materials and methods. Tests of the supramolecular complexes of fenbendazole (SMCF) with licorice extract (LE) were carried out on 127 heads of young sheep spontaneously infected by *Nematodirus* sp. and other types of gastrointestinal strongylates. For each helminthosis, animals of different groups of 8–11 animals each were given single oral administration of SMCF with LE in a dose of 2.0 mg/kg in AD in the form of 10 and 17 % powders and 2.4 and 4.5% suspensions in comparison with the basic drug – fenbendazole (FBZ) in a dose of 2.0 mg/kg. SMCF with LE was developed according to mechanochemical technology for 2 hours. The baseline was a group of sheep that did not receive the drug. The anthelmintic efficacy of the preparations was taken into account according to the results of coproovoscopic studies of sheep by flotation before and 16 days after the preparations were used. Accounting for the effectiveness of drugs was carried out according to the "control test" type.

Results and discussion. SMCF with LE in a dose of 2.0 mg/kg by AD in the form of 10 and 17% powders and 2.4 and 4.5% suspensions showed respectively 89.2; 83.12; 82.09 and 83.59% effectiveness against *Nematodirus* spp. and 88.73; 67.3; 83.87 and 86.38% activity against other types of Strongylata when receiving 22.7 and 21.9% effect of the base drug – FBZ.

Keywords: fenbendazole, supramolecular complex, licorice extract, efficacy, Strongylata, sheep.

For citation: Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Khalikov S. S., Sadov K. M., Dushkin A. V. Influence of mechanochemical technology on anthelmintic efficiency of supramolecular complexes of fenbendazole with licorice extract. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (1): 70–74. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-70-74>

Введение

Паразитарные болезни животных встречаются повсеместно как в нашей стране, так и в других частях мира, вызывают большие экономические потери из-за падежа животных и снижения продуктивности [1, 5].

В ветеринарной практике России наиболее применяемым препаратом для дегельминтизации животных является ФБЗ, обладающий широким спектром действия в дозе 5–10 мг/кг [1–4]. Препарат эффективен при гельмин-

тозах жвачных животных, в том числе стронгилятозах пищеварительного тракта, диктиокаулезе, стронгилоидозе, трихоцефалезе. ФБЗ эффективен при параскаридозе, стронгилоидозах лошадей, токсокарозе, токскардиозе, унцинариозе и других нематодозах плотоядных, нематодозах свиней. Препарат не токсичен для организма животных; применяют как индивидуально, так и групповым способом с кормом в дозе 5,0 мг/кг овцам, 10,0 мг/кг крупному рогатому скоту, 50,0 мг/кг три дня подряд собакам и 10,0–15,0 мг/кг лошадям [1, 3].

ФБЗ имеет недостатки: плохая растворимость и низкая абсорбция в кишечнике, что обуславливает плохую биодоступность и повышение дозы при ряде гельминтозов, особенно, у плотоядных животных [6, 7].

В предыдущие годы нами получен Патент на изобретение, где предложено средство – супрамолекулярный комплекс ФБЗ с арабиногалактаном по механохимической технологии, обладающий повышенной растворимости в воде и лучшей эффективностью [4]. Однако, этот препарат не нашел применения из-за высокой стоимости арабиногалактана. В связи с этим, нами создан СМКФ с ЭС, который доступен для использования и недостаточно дорогой по цене.

Учитывая вышесказанное, в задачу наших исследований входило испытание СМКФ с ЭС, приготовленного по механохимической технологии в измельчителях ударно-стирающего типа.

Цель нашей работы – оценка антигельминтной эффективности СМКФ, полученного по механохимической технологии с использованием для адресной доставки ЭС.

Материалы и методы

СМКФ получали по механохимической технологии с добавлением ЭС в металлическом барабане валковой шаровой мельницы типа LE-101 объемом 1000 мл, в который загружали 5 или 10 г ФБЗ и 50 г ЭС с внесением в барабан 800 г металлических шаров диаметром 12 мм. Барабан устанавливали на валках и проводили обработку смеси в течение 2 ч при вращении барабана со скоростью 70 об./мин. Полученный продукт – СМКФ с ЭС в соотношении 1 : 10, а также 1 : 20 в виде серо-бурого сыпучего порошка выгружали из барабана и изучали его антигельминтные свойства при желудочно-кишечных стронгилятозах овец.

Антигельминтные свойства СМКФ с ЭС изучали в овцеводческом хозяйстве ООО «Измайлов» Красноармейского района Самарской области, неблагополучном по гельминтозам. Исследование препаратов проводили в августе-сентябре 2019 г. в период максимальной инвазированности животных. В опытах использовали 127 голов молодняка овец адельбаевской породы массой тела от 20 до 37 кг, в том числе спонтанно зараженных нематодирусами (66 гол.) и другими видами

желудочно-кишечных стронгилят (61 гол.). При каждом гельминтозе животных по принципу аналогов разделяли на 6 равноценных групп по 8–11 овец в каждой. Овцам первой и второй задавали СМКФ в форме соответственно 10 и 17%-ного порошка однократно перорально в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. Овцы третьей и четвертой групп получали СМКФ с ЭС в форме соответственно 2,4 и 4,5%-ной суспензии. Животные пятой группы получали механическую смесь ФБЗ и ЭС без механохимической технологии в дозе 2,0 мг/кг по ДВ. Овцам шестой группы задавали базовый препарат – субстанцию ФБЗ, на основе которой приготовлен СМКФ с ЭС, также в дозе 2,0 мг/кг. Животные контрольной группы препарат не получали.

Эффективность СМКФ учитывали по результатам копроовоскопических исследований методом флотации до и через 15–16 сут после введения препаратов. Учет эффективности препаратов осуществляли по типу «контрольный тест» с расчетом среднего числа обнаруженных яиц нематод [1]. Полученные результаты обработаны статистически с использованием компьютерной программы Microsoft Excel 2003–2007.

Результаты и обсуждение

При изучении растворимости в воде субстанции ФБЗ и его твердых дисперсий, а также суспензий на основе твердых дисперсий установлено существенное изменение этого показателя.

Данные по растворимости ФБЗ при использовании для его модификации ЭС в разном соотношении приведены в табл. 1.

Таблица 1

Растворимость ФБЗ и его комплексов с ЭС в воде

Состав (соотношение, концентрация)	Растворимость	
	абсолютная, мг/л	увеличение, раз
ФБЗ 98%	1,0	–
ФБЗ:ЭС (10 : 9) мх/о 10 % 2 ч	37,1	37,1
ФБЗ:ЭС 1 : 4 мх/о 17 % 2 ч	23,3	23,0
ФБЗ:ЭС 2,4%-ная сусп. 1 : 9 10 % 2 ч	241,0	243,0
ФБЗ:ЭС 4,5%-ная сусп. 1 : 4 20% 2 ч	231,2	231,0
ФБЗ:ЭС 1 : 9 10% мех. смесь	2,6	2,6

Наибольшая растворимость ФБЗ в воде отмечена в форме 10%-ной суспензии – 241,0 мг/л. Значительное повышение растворимости ФБЗ установлено в форме 20%-ной суспензии (231 раз) по сравнению с субстанцией ФБЗ. Растворимость ФБЗ с ЭС в форме 10 и 17%-ных порошков повысилась соответственно в 37,1 и 23,3 раза.

Полученные результаты испытания СМКФ с ЭС приведены в табл. 2 и свидетельствуют о различной степени эффективности препарата в разных формах и соотношениях против различных видов гельминтов.

СМКФ с ЭС в соотношении 1:9 и 1:4 в форме порошка показал соответственно 89,9 и 85,5%-ную эффективность против *Nematodirus* spp. по результатам копроовоскопии. СМКФ с ЭС в соотношении 1 : 9 и 1 : 4 в форме 2,4 и 4,5%-ной суспензии проявил соответственно 83,5 и 84,5%-ный эффект при нематодирозе овец.

Эффективность базового препарата – субстанции ФБЗ составила в дозе 2,0 мг/кг 22,75, а механической смеси ФБЗ с ЭС в этой же дозе 27,98 %.

Инвазированность овец контрольной группы в период опыта существенно не изменялась ($P > 0,05$).

При других стронгилятозах пищеварительного тракта овец СМКФ с ЭС в соотношении 1 : 9 и 1 : 4 в форме 10 и 17%-ных порошков показал соответственно 88,7 и 72,4%-ную эффективность, а этот же комплекс в форме 2,4 и 4,5%-ной суспензии проявил соответственно 86,4 и 87,7%-ную активность. Механическая смесь ФБЗ и ЭС в соотношении 1 : 9 показала в этой же дозе 28,4%-ную эффективность. Субстанция ФБЗ в дозе 2,0 мг/кг проявила только 21,9%-ный эффект. Число яиц

Таблица 2

Эффективность СМКФ с ЭС (10%) в дозе 2,0 мг/кг по ДВ при нематодозах овец

Препарат, соотношение компонентов, концентрация (%), время обработки	Заражено до опыта, овец	Освободились от инвазии, гол.	Среднее число яиц нематод в 1 г фекалий, экз.		Снижение числа яиц гельминтов в фекалиях, %
			до опыта	после лечения	
<i>Нематодироз</i>					
ФБЗ:ЭС (1 : 9) 10%-ный порошок 2 ч	10	9	90,6±7,5	9,8±2,1	89,96
ФБЗ:ЭС (1 : 4) 17%-ный порошок 2 ч	9	6	85,3±6,3	14,1±3,0	85,56
ФБЗ:ЭС (1 : 9) 2,4%-ная суспензия	8	7	89,3±7,5	16,0±4,0	83,61
ФБЗ:ЭС (1 : 4) 4,5%-ная суспензия	11	7	92,0±5,7	15,1±3,2	84,53
ФБЗ:ЭС (1 : 9) мех. смесь	9	0	87,8±6,3	70,3±3,6	27,98
ФБЗ базовый 98%-ный порошок	10	0	81,4±7,0	75,4±4,8	22,75
Контроль	9	0	91,2±7,3	97,6±7,7	–
<i>Другие стронгилятозы пищеварительного тракта</i>					
ФБЗ:ЭС (1 : 9) 10%-ный порошок 2 ч	9	8	81,6±7,0	9,2±1,8	88,73
ФБЗ:ЭС (1 : 4) 17%-ный порошок 2 ч	8	6	68,8±5,9	22,5±4,2	72,43
ФБЗ:ЭС (1 : 9) 2,4%-ная суспензия	8	7	68,9±5,7	11,1±2,4	86,40
ФБЗ:ЭС (1 : 4) 4,5%-ная суспензия	11	7	73,4±5,3	10,0±3,1	87,75
ФБЗ:ЭС (1 : 9) мех. смесь	8	0	77,2±5,6	58,4±5,0	28,44
ФБЗ базовый 98%-ный порошок	9	0	75,6±5,7	63,7±6,5	21,94
Контроль	8	0	76,8±5,8	81,6±7,0	–

стронгилят в 1 г фекалий в начале и конце опыта существенно не изменилось и составило соответственно $76,8 \pm 5,8$ и $81,6 \pm 7,0$ экз.

Нами не установлено значительной разницы в повышении эффективности СМКФ с ЭС в форме суспензии и порошка, так как последний назначали овцам перорально также в форме суспензии с водой.

Таким образом, в опытах на овцах, спонтанно инвазированных нематодами и другими видами стронгилят пищеварительного тракта, изучена антигельминтная эффективность СМКФ, полученного по механохимической технологии с использованием в качестве адресной доставки ЭС. СМКФ с ЭС в дозе 2,0 мг/кг по ДВ показал 83,6–89,9%-ную эффективность против *Nematodirus* spp. и 72,4–88,7%-ную активность против других видов желудочно-кишечных стронгилят, что в 3–4 раза выше активности субстанции ФБЗ.

Литература

- Архипов И. А. Антигельминтики: Фармакология и применение. М., 2009. 409 с.
- Варламова А. И., Лимова Ю. В., Садов К. М., Садова А. К., Белова Е. Е., Радионов А. В., Халиков С. С., Чистяченко Ю. С., Душкин А. В., Скира В. Н., Архипов И. А. Эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах овец // Российский паразитологический журнал. М., 2016. Т. 35, Вып. 1. С. 76–81.
- Варламова А. И. Антигельминтная эффективность супрамолекулярного комплекса фенбендазола при нематодозах молодняка крупного рогатого скота // Ветеринария. 2017. № 1. С. 32–35.
- Варламова А. И., Архипов И. А., Халиков С. С., Душкин А. В., Чистяченко Ю. С., Халиков М. С., Данилевская Н. В. Антигельминтное средство и способ его получения. Патент на изобретение № 2558922 // Бюл. ФИПС. № 22 от 10.08.2015.
- Сафиуллин Р. Т. Распространение и экономический ущерб от основных гельминтозов жвачных животных // Ветеринария. 1997. № 6. С. 28–32.
- Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.*, 1982; 78 (3): 876–877.
- Duwel D., Strassor H. Effectiveness von fenbendazole bei parasitische Krankheiten. *Dtschr. Tierarztl. Wsch.*, 1978; 85 (2): 239–241.

References

- Arkhipov I. A. Anthelmintics: Pharmacology and application. M., 2009; 409. (In Russ.)
- Varlamova A. I., Limova Yu. V., Sadov K. M., Sadova A. K., Belova E. E., Radionov A. V., Khalikov S. S., Chistyachenko Yu. S., Dushkin A. V., Skira V. N., Arkhipov I. A. Efficacy of the supramolecular complex of fenbendazole in sheep nematodes. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. M., 2016; 35 (1): 76–81. (In Russ.)
- Varlamova A. I. Anthelmintic efficacy of the supramolecular complex of fenbendazole at nematodoses of young cattle. *Veterinariya = Veterinary Medicine*. 2017; 1: 32–35. (In Russ.)
- Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Yu. S., Khalikov M. S., Danilevskaya N. V. Anthelmintic and its preparation. Patent for invention No. 2558922. Federal Institute for Industrial Property Bulletin. No. 22 dated 08/10/2015.
- Safiullin R. T. Distribution and economic damage from the main helminthoses of ruminants. *Veterinariya = Veterinary Medicine*. 1997; 6: 28–32. (In Russ.)
- Bossche H., Rochette F., Horig C. Anthelmintic efficacy of fenbendazole. *Vet. Rec.* 1982; 78 (3): 876–877.
- Duwel D., Strassor H. Effectiveness von fenbendazole bei parasitische Krankheiten. *Dtschr. Tierarztl. Wsch.* 1978; 85 (2): 239–241.