

УДК: 546.55/59(575.2)(04)

²Арзыбаев Момун Арзыбаевич,
д.в.н., зав. каф. биотех. и хим. КНАУ им. К.И. Скрябина
Arzybayev Momun Arzybaevich,
doctor of veterinary sciences, professor
head of the department of Biotechnology and Chemistry

¹Кыдырмаева Назира Шыйтыевна,
доктор химических наук, профессор
заведующая лабораторией неорганической химии
Kydyrmaeva Nazira Shyitiyevna,
doctor of chemical sciences, professor
head of the Laboratory of Inorganic Chemistry

¹Мамбетова Жазира Суюновна, научный сотрудник
Mambetova Zhazira Suyunovna, researcher

¹Аламанова Элмира Азисбековна,
кандидат химических наук, старший научный сотрудник
Alamanova Elmira Azisbekovna,
candidate of chemical sciences, senior researcher

²Джапаров Нооман Рустамович, соискатель
Japarov Nooman Rustamovich applicant

*¹Институт химии и фитотехнологий Национальной академии наук КР
КРУИАнын Химия жана фитотехнологиялар институту
Institute of Chemistry and Phytotechnologies of the NAS KR*

*²Кыргызский национальный аграрный университет им. К.И. Скрябина
К.И. Скрябин атындагы Кыргыз улуттук агрардык университети
Kyrgyz National Agrarian University named after K.I. Scriabin*

РАЗРАБОТКА ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ БОРЬБЫ С ГЕЛЬМИНТОЗАМИ В КЫРГЫЗСТАНЕ

КЫРГЫЗСТАНДАГЫ ГЕЛЬМИНТТЕР МЕНЕН КҮРӨШҮҮҮЧҮН ХИМОТЕРАПЕВТИК ДАРЫЛАРДЫ ИШТЕП ЧЫГУУ

DEVELOPMENT OF A CHEMOTHERAPEUTIC DRUG TO COMBAT HELMINTISES IN KYRGYZSTAN

Аннотация. На основании фармако-токсикологических исследований установлено, что максимально переносимая доза (ЛД₀) дигидрат тетра-1,2,4-триазол сульфата меди (II) I для белых мышей составила 700 мг/кг, ЛД₁₆ – 810, среднесмертельная доза (ЛД₅₀) – 1040 (896,5-2064 мг/кг) и абсолютно смертельная доза (ЛД₁₀₀) – 1500 мг/кг. Следовательно, I является малотоксичным для животных химиотерапевтическим препаратом. В опытах *in vitro* по испытанию антигельминтной эффективности I проявляет высокую цестодоцидную активность (100%) на эхинококковых протосколексах (*Echinococcus granulosus*) при концентрации 1%.

Ключевые слова: токсичность, антигельминтик, гельминтозы, эхинококковые протосколексы, эффективность.

Эхинококкоз животных - зоонозное паразитарное заболевание, вызываемое ленточным червем «*Echinococcus granulosus*» продолжает оставаться серьезной социально-медицинской проблемой во многих странах мира, в том числе в Кыргызстане, который является регионом развитого животноводства.

С 2000 года отмечается подъем заболеваемости населения эхинококкозом на 40%. Если в 2001 году зарегистрировано 477 случаев (инт. пок. 10,5), то в 2011 году заболеваемость достигла 851 случая (15,5), в том числе дети до 14 лет составили 14% заболевших. Если в предыдущие годы эхинококкоз чаще регистрировался среди сельских жителей (животноводы, охотники и др.), то в последние годы заболевание регистрируется среди городских жителей, что связано в значительной степени с санитарным состоянием и санитарной культурой населения [1].

В настоящее время имеется два пути лечения эхинококкоза: хирургическое лечение и химиотерапия. До сих пор мебендазол и альбендазол являются единственными химиотерапевтическими средствами для лечения эхинококкоза, рекомендованными ВОЗ. Однако их эффективность меньше 30% вследствие плохой всасываемости [2], токсичности и появления резистентности у гельминтов при частом применении.

С учетом прогрессирующего снижения эффективности лекарственных средств на фоне растущей резистентности, разработка новых более эффективных лекарственных средств является актуальной задачей.

Исходя из вышеизложенного, изыскание новых антигельминтных препаратов и изучение их фармако-токсикологических свойств являются неотъемлемым звеном борьбы с гельминтозами животных.

Координационное соединение дигидраттетра-1, 2, 4-триазол сульфат меди (II)

[$\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3)_4 \cdot \text{SO}_4 \cdot (\text{H}_2\text{O})_2$] (I) под условным названием представляет собой новый антигельминтный препарат, разработанный сотрудниками Института химии и фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики и Кыргызского Национального аграрного университета им. К.И. Скрябина.

Препарат является новым антигельминтным средством, полученным методом растворимости при взаимодействии 1,2,4-триазола с сульфатом меди (II) в водно-насыщенной среде при 25°C.

Состав, свойство и строение (I) охарактеризованы методами рентгено-фазового, термогравиметрического анализов и ИК-спектроскопии [3].

Цель исследований – изучение острой токсичности и антигельминтной эффективности нового антигельминтного препарата дигидраттетра-1,2,4-триазол-сульфата меди (II).

Материалы и методы

При изучении фармако-токсикологических свойств новых антигельминтных препаратов особое значение имеют параметры их острой токсичности. 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: LD_0 – максимально переносимая доза, LD_{50} – среднесмертельная доза, LD_{100} – минимальная смертельная доза, а также LD_{16} и LD_{84} – для установления доверительных границ LD_{50} [4,5].

Опыты по определению острой токсичности дигидраттетра-1,2,4-триазол-сульфата меди (II) проводили на 30 клинически здоровых белых мышах обоего пола с живой массой 18-24 г. Испытуемое вещество животным вводили через рот

(peros) в виде 10%-ного водного раствора при помощи шприца, снабженного специальным металлическим зондом в дозе 700, 900, 1100, 1300 и 1500 мг/кг живой массы. Контрольные животные получали соответствующий объем воды.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом Литчфилда и Уилкоксона [Lichfield, Wilcoxon, 1949] в модификации З. Рота [Z.Roth, 1960] с

использованием обычной миллиметровой бумаги [А.Н. Кудрин, Г.Т. Пономарева, 1967].

Результаты опытов показали, что максимально переносимая доза (LD_0) дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфата меди (II) для белых мышей составила 700 мг/кг, LD_{16} – 810 мг/кг, среднесмертельная доза (LD_{50}) – 1040 ($896,5 \div 206,4$) мг/кг, LD_{84} – 1360 мг/кг и абсолютно смертельная доза (LD_{100}) 1500 мг/кг (таблица 1).

Таблица 1. Параметры острой токсичности дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфата меди (II) для белых мышей при введении peros

Доза, мг/кг	Кол-во мышей, гол.	Наблюдавшийся эффект		Параметры острой токсичности
		пало	выжило	
700	6	0	6	$LD_0 = 700$ мг/кг
900	6	2	4	$LD_{16} = 810$ мг/кг
1100	6	3	3	$LD_{50} = 1040$ ($896,5 \div 206,4$ мг/кг)
1300	6	5	1	
1500	6	6	0	$LD_{84} = 1360$ мг/кг
Контроль	6	0	6	$LD_{100} = 1500$ мг/кг $LD_{50} = 1,16$ $S = 1,19$ ($1,05 \div 1,24$)

Следовательно, в соответствии с ныне существующей квалификацией опасности химиотерапевтических препаратов по степени воздействия на организм (ГОСТ 12.1.007-76) дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфат меди (II) относится к веществам III класса умеренной опасности [6, 7].

Испытание антигельминтной активности дигидраттетра-1,2,4- триазолсульфата меди (II) проводили в опытах *in vitro*, при этом изучали цестодоцидную активность соединения, т.е. действие вещества на цестоды (ленточные черви). Эхинококковые пузыри для опытов получали из пораженных органов (печень, легкие) овец, забитых в частных бойнях г. Сокулук. Их сразу же помещали в физраствор NaCl и содержали при комнатной температуре. Перед опытом вскрывали эхинококковый пузырь, вместе с жидкостью брали необходимое количество протосколексов и помещали в чашки Петри, затем добавляли испытуемое вещество – дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфат меди

(II) – в виде 1,0%-ного водного раствора. Для сравнения взяли 1,2,4-триазол, альбендазол и сульфат меди в той же концентрации (альбендазол – в виде суспензии). Контролем служила чашка Петри с физраствором хлорида натрия, в которую помещали приблизительно такое же количество эхинококковых протосколексов. Затем в опытные и контрольные чашки добавляли по 2-3 капли 1%-ного водного раствора эозина и оставляли на 16-18 часов при комнатной температуре. Как известно, мертвые ткани окрашиваются эозином, а живые нет (А.И.Кротов, 1961). На следующий день под бинокулярным микроскопом (МБС-1) подсчитали во всех чашках число мертвых и живых протосколексов. Сравнивая результаты, установили степень антигельминтной активности, которую выражали в процентах.

Результаты опытов показали, что дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфат меди (II) оказал губительное действие на прото-

сколексы. Так, изучаемое вещество при 1%-ной концентрации вызвало 100%-ную гибель эхинококковых протосколексов (таблица 2).

Таблица 2. Цестодоцидная активность дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфата меди (II) в опытах *in vitro*

№ пп	Соединения	Концентрация соединений	Количество протосколексов <i>Ech. granulosus</i>			Эффективность, %
			всего	жи-вые	мерт-вые	
1.	Дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфат меди (II)	1%	51	0	51	100
2.	1,2,4-триазол	1%	48	22	26	54,1
3.	Альбендазол $C_{12}H_{15}N_3O_2S$	1%	42	22	20	47,6
4.	Сульфат меди $CuSO_4 \cdot 5H_2O$	1%	58	30	28	48,2
5.	Контроль	1%	40	40	0	0

Противоцестодная эффективность препарата сравнения была низкой. Контрольные протосколексы были живые и не окрашивались эозином в красный цвет.

Таким образом, новое соединение дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфат меди (II) в опытах *in vitro* проявляет низкую токсичность для организмов животных (ЛД₅₀

= 1040 мг/кг) и высокую цестодоцидную активность (100%) на эхинококковых протосколексах (*Echinococcus granulosus*). На основании полученных результатов и изучения фармако-токсикологических свойств дигидраттетра-1,2,4-триазолсульфата меди (II) разработан способ лечения *Echinococcus granulosus* с применением данного соединения.

Литература

1. Ногойбаева К.А., Усубалиева И.М., Минбаева Г.А. и др. «Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости эхинококкозом населения Кыргызской Республики» // Медицина Кыргызстана. – 2013. №1. С. 112-116.
2. Liu C.S, Zhang H.B, Yin Z.H, Ziang B, Nah X.M. «*Echinococcus granulosus*: suitable *in vitro* protoscolices cultured density» // *Biomed Environ Sci*. 2013. 26 (II). – P. 912–5.
3. Кыдырмаева Н.Ш., Мамбетова Ж.С., Бердалиева Ж.И., Аламанова Э.А., Чолпонкулова В.Д., Ишенбекова М.И. «Хелаты 1,2,4-триазола с хлоридом и сульфатом меди (II) и их физико-химические свойства» // Известия НАН КР. – Бишкек, 2023. №1. С. 19-23.
4. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. // Л.: 1963. С. 43-45.
5. Першин Г.Н. Методы экспериментальной терапии (Практическое руководство) // М.: Медицина, 1971. С.524-537.
6. И.В. Саноцкий, И.П. Уланова. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений // Академия медицинских наук СССР. М.: Медицина, 1975. 328 с. С. 54-73.
7. Березовская И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения // Химико-фармацевтический журнал. 2003 г. – Т. 37. №3. – С. 32-34.