

УДК 615.284:636.09(093)

ІСТОРИЧНІ ЕТАПИ СТВОРЕННЯ АНТИГЕЛЬМІНТНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТВАРИН І ЛЮДИНИ (огляд літератури)

**Пономаренко М. Г., аспірант
Корнієнко В. І., к. фарм. н., доцент**

Харківська державна зооветеринарна академія, м. Харків

Анотація. У статті наведені результати огляду літературних даних щодо проблеми пошуку та створення антигельмінтних препаратів на основі хімічних сполук у різні історичні етапи.

Ключові слова: антигельмінтики, гельмінтози, хімічні сполуки, хіміотерапія.

Актуальність проблеми. Лікування тварин і людини, хворих на гельмінтози, є актуальною проблемою ветеринарної та гуманної медицини. На відміну від найпростіших, грибів, вірусів і бактерій, більшість гельмінтів, а особливо нематоди, мають багаточарову м'язову кутикулу, яка надійно захищає органи паразита. Однак усі гельмінти чутливі до хімічних речовин, які впливають на реакції енергетичного обміну, їх моторну активність тощо. Тому, одним з найефективніших способів боротьби з гельмінтозами залишається хіміотерапія [1].

До початку застосування хіміотерапії, упродовж тисячоліть для виготовлення порошків, відварів, мазей, настоїв, сумішей від хвороб, у тому числі гельмінтозів, в народній медицині було випробувано багато мінералів, грибів, рослин, тканин і продуктів життєдіяльності тварин (отрути змій, павуків, материнське молоко), а також самі тварини (п'явки, бджоли та ін.).

Антгельмінтики (антигельмінтики) спочатку називали вермифугами (від лат. *vermes* – черв'як, *fugere* – вигнати) [2].

Було створено безліч народних засобів, що увійшли у довідники античних та середньовічних філософів і цілителів. Так, староегипетський папірус *Ebers* (близько 1550 р. до н.е.) містить інформацію про гельмінтози людини [2]. Гіппократ у своїх творах (близько 500 років до н.е.) ввів терміни *helminthes* (черві, які локалізуються, живляться, живуть у інших організмах) [3].

Гален (близько 129-200 рр. н.е.) був одним із засновників фармакології, запропонував способи приготування настоянок і мазей (наприклад, з рослинними екстрактами), що називаються «галеновими препаратами», а також ввів поняття про діючі речовини [4]. У «Канолах лікарської науки» Ібн-Сіні (Авіценна, 980-1037 рр. н.е.) згадується малярія і багато гельмінтів, наприклад *Dracunculus*.

У таких довідниках можна знайти ряд рекомендацій щодо лікування хвороб, викликаних гельмінтами, наприклад застосування цитварного полину *Artemisia cinnae* за аскаридозу людини, антигельмінтний ефект якого обумовлений природною сполукою сантоніном. Це сесквітерпеновий лактон, уперше виділений в 1830 році німецьким аптекарем Кахлером (apotheker Kahler) і студентом-фармацевтом Альмсом (J.A. Alms) [5], введений в медичну практику в 1838 році, проте його хімічну структуру встановили тільки в 1963 році [6].

Сполуки з антигельмінтними властивостями знайдені у багатьох інших рослинах (гранатник, осика, папороть чоловіча, пижмо, деякі види ромашки, тютюн, гарбуз, часник) [4, 7]. Нині з екстракту кореневища чоловічої папороті (*Dryopteris filixmas*) отримують препарат філіксан для лікування цестодозів [8].

Ідея використання хімічних сполук для лікуванні тварин і людини була висунена ще алхіміками (IV – XVI ст.), особливо ятрохіміками (ятрохімія, або лікувальна хімія, від грец. *iats* – лікар), які займалися пошуком і приготуванням ліків (XVI – XVIII ст.), застосовуючи для цього відомі у той час хімічні сполуки [9], в основному похідні Hg, As, Sb, Cu, Zn, Fe, S. Так, запропонована ними глауберова сіль в деяких випадках досі використовується як проносне для очищення від кишкових гельмінтів [10].

Хіміотерапія гельмінтозів почала набувати наукової основи на рубежі XIX – XX сторіч в результаті становлення структурної теорії органічних і неорганічних сполук [9]. П. Эрлих, лауреат Нобелівської премії 1908 року, вивчивши більше 600 сполук миш'яку, доказав можливість спрямованого синтезу лікарських препаратів, здатних впливати на найдрібніші організми, і запропонував термін «хіміотерапія». В результаті його досліджень в 1910 році в клінічну практику був введений препарат с миш'яком атоксил для лікування трипаносомозу [11, 12].

На початку XX століття проти *Fasciola hepatica* почали використовувати прості хлорорганічні сполуки – чотирихлористий вуглець CCl_4 (1921 рік) і гексахлоретан C_2Cl_6 (1928 рік) [8]. У зв'язку із токсичністю для ссавців вони нині майже не застосовуються. Проте гексихол (хлорпохідне параксилола, що розроблений в СРСР в 1964 році) залишається в переліку антигельмінтиків в деяких республіках колишнього СРСР і Китаї (ефективний проти статевозрілих сисунів) [8].

До середини XX сторіччя, незважаючи на стрімке зростання кількості синтезованих органічних речовин, в якості антигельмінтних препаратів широко застосовувалися неорганічні сполуки миш'як (As), олово (Sn), фтор (F), перекис водню, сірка (S), кисень, арсенати металів – миш'яковокислі солі алюмінію, двовалентні метали (Ca, Si, Zn, Sn) [13, 14]. Нині неорганічні речовини в якості антигельмінтиків не застосовуються у зв'язку з високої токсичності і появою більш ефективних субстанцій органічної природи, наприклад піперизинів, бензімідазолів, імідазозолів, празиквантела, макроциклічних лактонів та інших груп препаратів, які використовуються з метою лікування хворих на гельмінтози тварин та людини [15].

Хлор, мідний купорос, гашене вапно залишаються в арсеналі ветеринарних лікарів, тваринників і санітарних служб для знезараження водойм, стійл, будівель тощо) [14, 16].

Перелом в хіміотерапії гельмінтозів стався приблизно в 1940-1950-х роках з впровадженням синтетичних органічних сполук – фенотиазинів (1940 рік) (перший представник фенотиазинів – метиленовий синій застосовувався як барвник тканин) [18] і піперазинів (1953 рік) [19] з метою лікування нематодозів. Ветеринарні лікарі призначають їх досі, наприклад піперазин і його солі (адипінат, сульфат і фосфат). Фенотіазин використовують в звірівництві, свинарстві і птахівництві для лікування аскаридозу, диетилкарбамазін – при нематодозах (токсокароз, філяріатоз тощо) [8].

У 1960-х роках до клінічної практики увійшли ефективні антигельмінтики широкого спектру дії – група бензімідазолів (найбільше число субстанцій), імідазолтіазоли і тетрагідропіримідини проти нематодозів, а також цестодозів. Першими представниками названих активно діючими речовинами були тиабендазол (1961 рік), альбендазол [17, 20], левамізол (1966 рік) [21] і пірантел (1966 рік) [22]. Деякі з них застосовуються досі (часто у складі комбінованих антигельмінтних препаратів) [8].

У 1970-х роках з'явилися і інші азотовмісні гетероциклічні субстанції. Серед них найважливішими були піразинізохіноліни, наприклад празиквантель (білтрицид, відкритий в 1977 році), що призначаються для лікування цестодозів і трематодозів [23]. Празиквантель прекрасно зарекомендував себе та залишається в переліку засобів від гельмінтів тварин і людини [8, 15].

Останні три десятиріччя ведуться роботи щодо вдосконалення макроциклічних лактонів на основі авермектинових субстанцій. У практику впроваджені івермектин (1979 рік) [24, 25, 26], дорамектин (1993 рік) [24], еприномектин (1998 рік) [27], селамектин (2000 рік) [24].

Формування стійкості у гельмінтів стимулює пошук нових антигельмінтних засобів з альтернативним і характерним для вже існуючих субстанцій, але з більш ефективним механізмом дії [28, 29]. Так, у 2000-2010 роках з'явилися емодепсид, монепантел, дерквантел (ветеринарна медицина), а також трибендимідин і нітазоксанід (гуманна медицина).

Пошук нових хімічних речовин продовжується і зараз. Розвиток резистентності збудників до відомих антигельмінтних субстанцій вимагає їх постійного оновлення. Розробка нової субстанції, будь то конструювання нових сполук або виявлення антигельмінтних властивостей у відомих, трудомісткий і дорогий процес. Таким чином, хіміотерапія є одним з найефективніших і економічних способів боротьби з гельмінтозами тварин і людини.

За літературними даними та комп'ютерним прогнозуванням PASS, попередніми дослідженнями встановлено, що похідним ксантину притаманні протиінвазійні властивості враховуючи хімічну структуру замісників, які мають піперазиновий радикал [30].

На наш погляд, у зв'язку з тим, що похідним ксантину притаманні протигельмінтні властивості, є доречним поглиблене вивчення їх антигельмінтної активності.

Література

1. Галкина И. В. Новый подход к созданию антигельминтных средств: изучение антигельминтной активности фармацевтической композиции соли фосфония и нитрозамещенного бензофуросана / И. В. Галкина, М. Х. Лутфуллин, С. Н. Егорова [и др.] // Ученые записки Казанского государственного университета. – Т. 152, Кн. 2. – 2010. – С. 227-236.
2. Encyclopedia of parasitology. 3rd ed. / H. Mehlhorn. – Springer, 2008.
3. Гиппократ. Сочинения / Пер. В. И. Руднева, комм. В. П. Карпова. – Избранные книги [Кн. 1]. – М. : Биомедгиз, 1936. – 717 с.

Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини

4. Блинова К. Ф. Ботанико-фармакогностический словарь : справочное пособие / К. Ф. Блинова [и др.] ; под ред. К. Ф. Блиновой и Г. П. Яковлева. – М. : Высшая школа, 1990. – 267 с.
5. Greenwood D. Antimicrobial drugs: chronicle of a twentieth century medical triumph / D. Greenwood // N.-Y. : Oxford University Press Inc., 2008. – 30 p.
6. Woodward R. B. The structure of the α - and p -metasantonins / R. B. Woodward, P. Yates // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – Vol. 85 (5). – P. 553-557.
7. Кьюсев И. А. Полный справочник лекарственных растений / И. А. Кьюсев. – М.: Эксмо, 2005. – 992 с.
8. Архипов И. А. Антгельминтики: фармакология и применение / И. А. Архипов. – М.: Типография Россельхозакадемии, 2009. – 406 с.
9. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. 3-е изд. / В. Г. Беликов. – М., 2009. – С. 20-33.
10. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей / М. Д. Машковский. – Т. 1. – М., 2004. – 334 с.
11. Работа по ликвидации глобальных последствий «забытых» тропических болезней. Первый доклад ВОЗ по «забытым» тропическим болезням. – 2010. – С. 2–15.
12. Riethmiller S. Erllich, Bertheim, and atoxyl: the origins of modern chemotherapy / S. Riethmiller // Bull. Hist. Chem., 1999. – Vol. 23 (1). – P 28-33.
13. Акрамовский М. Н. Испытание препаратов мышьяка при мониезиозе ягнят / М. Н. Акрамовский, Ю. Г. Егорова, Е. В. Башкирцева // Ветеринария. – 1957. – № 4. – С 43-44.
14. Арабханов Б. Г. Испытание эффективности медного купороса при мониезиозах буйволят в Азербайджане / Б. Г. Арабханов // Мат. науч. конф. ВОГ. – М., 1974. – Вып. 26. – С. 15-20.
15. Plumb D. C. *Plumb's veterinary drug handbook. 6th ed.* / D. C. Plumb // Wiley & Sons, 2008.
16. Rawlings C. A. Melarsomine: A new heartworm adulticide / C.A. Rawlings, McCall J.W. // Compendium on continuing education for the practicing veterinarian. – 1996. – Vol. 18. – P. 373-379.
17. Пектинат альбендазола и меди (II), обладающий антигельминтной активностью / Жоробекова Ш.Ж., Тоимбетов М.Т., Аймухамедова М.Б. [и др.]. – Патент С 08 С 37/06; А 61 К 31/70. Опубл. 29.02.2008. Бюл. № 2.
18. Swales W. E. Tests of phenothiazine as anthelmintic / W. E. Swales // Can. J. Comp. Med. – 1939. – Vol. 3 (7). – P. 188-194.
19. Davies M. T. Piperazine adipate: a new anthelmintic agent / M. T. Davies, J. Forrest, F. Hartley, V. Petrow // J. Pharm. Pharmacol. – 1954. – Vol. 6 (1). – P. 707-710.
20. Campbell W. C. Benzimidazoles: veterinary uses / W. C. Campbell // Parasitology Today. – 1990. – Vol. 6 (4). – P. 130-133.
21. Thienpont D. A new, potent broad spectrum anthelmintic tetramisole / D. Thienpont, O. F. J. Vanparijs, A. H. M. Raeymaekers [et al.] // Nature. – 1966. – Vol. 209. – P. 1084-1086.
22. Austin W. C. Pyrantel tartrate, a new anthelmintic effective against infections of domestic animals / W. C. Austin, W. Courtney, J. C. Danilewicz [et al.] // Nature. – 1966. – Vol. 212 (6). – P. 1273-1274.
23. Seubert J. Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against schistosomes and cestodes / J. Seubert, R. Pohlke, F. Loebich // Experientia. – 1977. – Vol. 33. – P. 1036-1037.
24. Campbell W. C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents / W. C. Campbell // Curr. Pharm. Biotechnol. – 2012. – Vol. 13 (6). – P. 853-865.
25. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong / S. Omura // Int. J. of Antimicrob. Agents. – 2008. – Vol. 31 (2). – P. 91-98.
26. Crump A. Ivermectin, «Wonder drug» from Japan: the human use perspective / A. Crump, S. Omura // Proc. Jpn. Acad. Ser. – 2011. – Vol. 87 (2). – P. 13-28.
27. Mrozik H. 2-Deoxy-4"-aminoavermectins with potent broad spectrum antiparasitic activities / H. Mrozik, Ph. Eskola, P. Arison [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1995. – Vol. 5. – P. 2435-2440.
28. Elsheikha H. Redefining the limits of biochemistry in multidrug resistant nematodes: Implications for future drug development / H. Elsheikha, C. Rauch // J. Vet. Sci. Technol. – 2012 – Vol. 3. – P. 6-11.
29. Patil P. N. Discoveries in pharmacological sciences / P. N. Patil. – World Scientific Pub. Co. Inc., 2012. – 792 p.
30. Корнієнко В. І. Пошук та розробка засобу для фармакологічної корекції нефро- та кардіопатії серед N-С₈-заміщених і конденсованих похідних ксантину : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня док. біол. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / В. І. Корнієнко. – К., 2016. – 42 с.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА

Пономаренко Н.Г., аспирант; Корниенко В.И., к. фарм. н., доцент
Харьковская государственная зооветеринарная академия, г. Харьков

Аннотация. В статье приведены результаты обзора литературных данных по проблеме поиска и создания антигельминтных препаратов на основе химических соединений в разные исторические этапы.

Ключевые слова: антигельминтики, гельминтозы, химические соединения, химиотерапия.

HISTORICAL STAGES OF CREATION ANTIHELMINTIC PREPARATIONS FOR THE
TREATMENT OF ANIMALS AND HUMANS (literature review)

Ponomarenko N.G., postgraduate student; Kornienko V.I., PhD, associate professor
Kharkiv State Zooveterinary Academy, Kharkiv

Summary. The results of review of published data on the problem of finding and creating anthelmintic drugs based on chemical compounds in different historical stages.

Treatment of animals and humans ill from helminthoses are actual problem of veterinary and humane medicine. Chemotherapy of helminthoses began to take scientific basis in the late XIX – XX centuries due to the formation of structural theory of organic and inorganic of combinations. P. Ehrlich , Nobel Prize 1908, studied more than 600 of combinations of arsenic, proved the possibility of direct synthesis of drugs can affect an helminthes, and coined the term «chemotherapy»

Until the mid XX century despite the rapid growth in the number of synthesized organic substances as antihelminthics drugs commonly used inorganic combinations. Currently, inorganic substances as antihelminthics not applicable, due they have to the high toxicity and with the emergence of more effective substances of organic nature, for example, piperazines, benzimidazoles (albendazole, fenbendazole), imidotiazoles and tetrahidropirimidines, praziquantel, macrocyclic lactones - avermectin substances (ivermectin, doramektyn , eprynomektyn , selamektyn) and others, which used for treatment of helminthoses of animals and humans.

Veterinarians prescribe still piperazine and its salts (adipate, sulfate and phosphate). In 1970th appeared and other azotovmishnic heterocyclic substances. Among them major were pirazinohinolines, for example prazikvantel', that target at treatment of cestodoses and trematodoses.

Forming of steadiness for helminthes stimulates the search of new antihelminthics facilities with alternative and characteristic for already existent substances, but with more effective mechanism of action. In 2000-2010 years appeared emodepsid, monepantel, dercivantel (veterinary medicine), and also tribendimidin and nitazocsanid (humane medicine).

The search of new chemical substances proceeds and presently. Development of steadiness of pathogenic organisms to the known substances of antihelminthes requires them permanent update. In connection with that to the derivatives of csantinum inherent properties of antihelminthes, a deep study is appropriate them activity of antihelminthes.

It is set from literary data and computer prognostication of PASS, previous researches, that to the derivatives of csantinum taking into account inherent antihelminths properties chemical structure of deputies which have piperazin radical.

Key words: antihelminthics, helminthoses, chemical of combinations, chemotherapy.