

Эффективность парентеральных инъекций нокодазола при экспериментальном ларвальном цистном эхинококкозе белых мышей

Школяр Н. А., Кухалева И. В., Легоньков Ю. А., Коваленко Ф. П., профессор
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва,
119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, д. 20

Изучена терапевтическая активность подкожных и внутрибрюшинных инъекций нокодазола при ларвальной стадии экспериментальной инвазии *E. granulosus* у белых мышей. Животных заражали внутрибрюшинно протосколексами из ларвоцист эхинококка (ЛЭ) спонтанно инвазированной овцы. Выраженный ларвицидный эффект повторных парентеральных инъекций нокодазола в низких суточных дозах обусловлен впервые выявленной способностью субстанции нокодазола подвергаться полной резорбции из микродепо в серозных полостях и подкожной клетчатке инвазированных животных.

Ключевые слова: ларвальный цистный эхинококкоз, экспериментальная модель инвазии *E. granulosus*, химиотерапия, водная суспензия нокодазола, коллапс ларвоцист эхинококка.

Цистный эхинококкоз, вызываемый ларвальной стадией цестоды *Echinococcus granulosus*, представляет серьезную социальную и экономическую проблему для многих стран мира, в том числе России [17, 24, 25, 30]. Особенно широко он распространен в Китае, где число больных достигло около 380 тысяч, а под угрозой заражения находится 50 млн человек [8, 19]. У человека паразит локализуется чаще всего в печени и легких, развиваясь без клинических симптомов в течение многих лет, и без эффективного лечения приводит больного к гибели [12, 13, 18, 27]. До начала 1980-х годов единственным методом лечения этого заболевания оставался хирургический, возможности которого ограничены в случаях множественной инвазии. Ситуация резко изменилась с 1974 года, когда впервые в эксперименте была установлена противоэхинококковая активность мебендазола при цистном и альвеолярном эхинококкозах [5, 22]. Позже широкое клиническое применение получил структурный аналог мебендазола – албендазол [26]. Однако оба препарата приводили к излечению лишь 30% больных [21, 23, 29]. Анализ результатов химиотерапии эхинококкоза препаратами группы карбаматбензимидазолов в шести клинических центрах пяти европейских стран (Италия, Болгария, Румыния, Греция, Турция) за последние 30 лет показал, что оценка эффективности лечения была завышенной; так, 40% всех паразитарных ларвоцист, считавшихся погибшими, через 2 года после лечения вновь становились активными [28]. Терапевтические неудачи перорального применения обоих пре-

паратов были связаны с их недостаточной биодоступностью [11, 14, 15, 27]. При этом рядом авторов установлена большая чувствительность паразита к мебендазолу, чем к албендазолу [30-32]. Попытки повысить биодоступность препаратов группы карбаматбензимидазолов путем создания экспериментальных масляных лекарственных форм не дали ожидаемых результатов [9, 10, 11].

В настоящем сообщении приведены результаты наших исследований по дальнейшей оценке выявленной ранее антипаразитарной активности противоопухолевого препарата из группы карбаматбензимидазолов – нокодазола [2] при экспериментальном ларвальном цистном эхинококкозе белых мышей.

Материалы и методы

50 аутбредных мышей в возрасте 1 месяц (самки) были заражены внутрибрюшинно протосколексами *E. granulosus*, выделенными из эхинококковых пузырей от убойной спонтанно инвазированной овцы по ранее описанному методу [3]. Каждое животное получило по 1000 зрелых протосколов.

В первом опыте 43 мыши через 7,5 месяцев после заражения были разделены на 2 группы по интенсивности инвазии: мыши с интенсивной исходной инвазией (имеющие выраженное вздутие брюшка за счет растущих ларвоцист эхинококка) и животные с низкой исходной инвазией (без вздутия брюшка). Каждую группу разделили на 2 подгруппы: экспериментальную и контрольную (табл. 1). В опыте использовали также допол-

нительную контрольную группу из 15 здоровых белых мышей того же возраста и пола для учета изменения массы тела зараженных белых мышей в течение всего эксперимента.

Лечение мышей экспериментальной группы начинали через 7,5 месяцев после заражения. У леченых и контрольных животных к этому сроку прижизненно определяли среднюю исходную массу сформировавшихся ларвоцист эхинококка в граммах на 1 мышью (СИМЛ) путем вычисления разности между средними значениями массы тела в группах зараженных (СМТзж) и здоровых (СМТзд) животных по формуле: СИМЛ = СМТзж – СМТзд.

Мышей взвешивали на коммерческих весах ВНЦ-2 с точностью до 1 г.

Нокодазол (метил-(5-[2-тиенилкарбонил]-1Н-бензимидазол-2-ил)карбамат), представляющий собой нетаблетированную субстанцию производства фирмы Aldrich Chemical Company Inc., США, испытывали в виде суспензии в физиологическом растворе. 24 мышам двух экспериментальных подгрупп (с исходной интенсивной и низкой инвазией) вводили водную суспензию нокодазола (ВСН) подкожно 2 раза в неделю с интервалом между инъекциями в 3–4 дня в постепенно повышаемых средних суточных дозах ДВ от 5 до 20 мг/кг в течение 4 месяцев (средняя суточная доза в течение курса – 12,5 мг/кг). Каждое леченое животное получило по 32 подкожные инъекции ВСН в разные участки вентральной и дорзальной поверхности тела (средняя суммарная доза ДВ на курс – 400 мг/кг). 19 зараженных нелеченых мышей, разделенные на 2 подгруппы по интенсивности инвазии (с исходной интенсивной и низкой инвазией), служили контролем. В процессе лечения и после его окончания взвешивали всех животных сравниваемых групп 1 раз в неделю в течение 29 недель.

Вскрытие леченых и контрольных мышей проводили через 3 месяца после окончания лечения (14,5 месяцев после заражения) и определяли жизнеспособность паразита, степень его зрелости, среднюю массу выявленных ларвоцист на животное (СМЛ), ее отношение к средней массе тела хозяина (СМТХ) и индекс торможения роста паразитарных ларвоцист (ИТРПЛ) у леченых животных по сравнению с таковыми у контрольных. ИТРПЛ рассчитывали по ранее описанному нами методу [6].

Во втором опыте 7 мышей на терминальной стадии инвазии начинали лечить внутрибрюшными инъекциями ВСН через 11,5 месяцев после заражения. Препарат вводили 2 раза в неделю с интервалом в 3–4 дня; продолжительность кур-

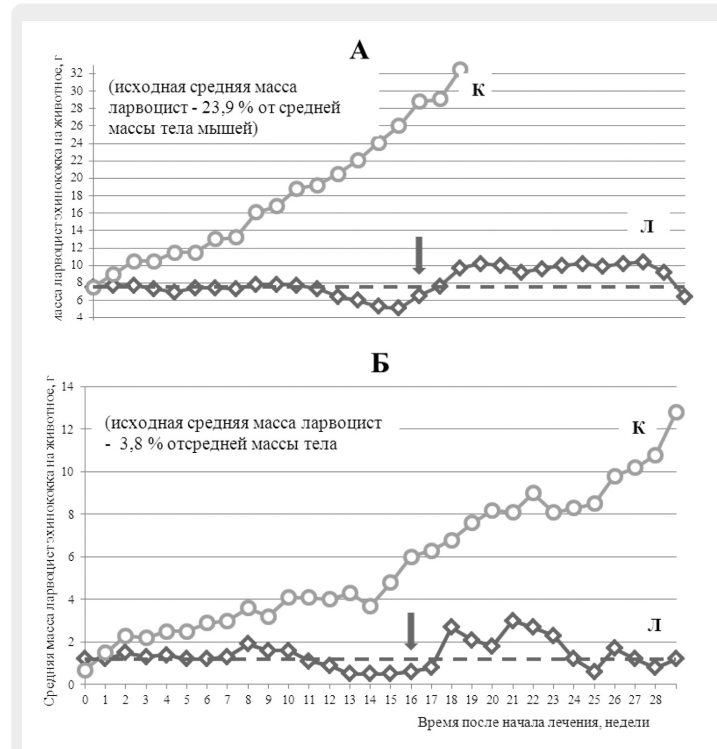


РИС.1. Изменение средней массы ларвоцист *E.granulosus* на животное у экспериментально зараженных белых мышей с интенсивной и низкой исходной инвазией в течение курса лечения подкожными инъекциями водной суспензией нокодазола (ВСН) и после окончания лечения*.

А – интенсивная исходная инвазия;
Б – низкая исходная инвазия.

* ВСН начинали вводить через 7,5 месяцев после заражения; препарат вводили подкожно в течение 4 месяцев 2 раза в неделю (с интервалом между инъекциями 3–4 дня) в постепенно повышаемых суточных дозах ДВ от 5 до 20 мг/кг; животных вскрывали через 3 месяца после окончания курса лечения;
Л – леченые животные;
К – контрольные животные;
— — исходная средняя масса ларвоцист у леченых животных;
↓ время окончания курса лечения.

сов лечения составила 4–32 дня. Всего животные получили по 2–8 инъекций в суммарной дозе ДВ на курс 14–126 мг/кг. Каждое животное взвешивали ежедневно 1 раз в день в течение 11–81 дней после начала лечения. Мышей вскрывали через 12–14 месяцев после заражения (33–81 день после начала лечения) и определяли у каждого животного общую массу ларвоцист после лечения (МЛпл), показатель коллапса ларвоцист (ПКЛ), количество

Таблица 1

Терапевтическая активность подкожных инъекций водной суспензии нокодазола (ВСН) при экспериментальном ларвальном цистном эхинококкозе белых мышей*

Группы животных	Число животных	Средние показатели интенсивности инвазии								ИТРПЛ, %, определенный по показателям		
		исходные		через 7 месяцев после начала лечения				достоверность различия с контролем по показателям				
		масса ларвоцист на 1 животное, г (I)	отношение массы паразита к массе тела хозяина, % (II)	I	II	I						II
						t	p	t	p			I
Интенсивная Исходная инвазия	Л	13	7,60	23,9	6,44 ± 1,39	18,8 ± 4,2	6,38	<0,001	5,12	<0,001	100	100
	К	**8	7,47	23,5	32,51 ± 3,84	100,1 ± 15,3						
Низкая исходная инвазия	Л	11	1,22	3,8	1,34 ± 0,38	4,1 ± 1,2	4,08	<0,001	3,75	<0,01	99,1	99,3
	К	11	0,86	2,7	14,20 ± 3,13	48,2 ± 11,7						
Сводная	Л	24	4,68	14,7	4,10 ± 0,92	12,0 ± 2,7	5,39	<0,001	5,25	<0,001	100	100
	К	19	3,64	11,4	21,90 ± 3,17	70,0 ± 10,7						

* ВСН начинали вводить животным через 7,5 месяцев после внутрибрюшного заражения протосколексами *E. granulosus*; препарат вводили подкожно 2 раза в неделю с интервалом в 3-4 дня в течение 4 месяцев, в постепенно повышаемых средних суточных дозах ДВ от 5 до 20 мг/кг (средние суточная и суммарная дозы ДВ на курс – 12,5 мг/кг и 400 мг/кг соответственно); животных вскрывали через 3 месяца после окончания лечения

** 7 из 8 контрольных животных пали от эхинококкоза за 2-3 месяца до вскрытия леченых животных

Л, К – леченые и контрольные мыши, соответственно

ИТРПЛ – индекс торможения роста паразитарных ларвоцист.

и жизнеспособность ларвоцист. ПКЛ рассчитывали в процентах по ранее описанному методу [6].

Жизнеспособность ларвоцист эхинококка оценивали путем микроскопического исследования свежих нативных препаратов на наличие и выраженность деструктивных изменений зародышевых элементов. Показателями гибели протосколексов служили потемнение, зернистость и сглаженность структуры паренхимы, исчезновение известковых телец, деформация или отпадение короны крючьев, нарушение целостности тегумента. Признаками гибели ларвоцист являлись потемнение и зернистость паренхимного слоя, его отслоение от кутикулярной (хитиновой) оболочки, нарушение целостности последней, полный коллапс [4].

В обоих опытах у леченых мышей определяли визуально наличие субстанции нокодазола в подкожной клетчатке после сепарирования участков кожи в местах инъекций ВСН на дорзальной и вентральной поверхностях тела, а также на серозных поверхностях брюшной полости животных.

Полученные показатели интенсивности инвазии подвергали математической обработке методом вариационной статистики [1].

Результаты и обсуждение

В первом опыте результаты взвешивания зараженных животных экспериментальной и кон-

трольной групп, а также здоровых животных дополнительной контрольной группы показали, что СИМЛ составляла 4,68 г и достигала 14,7% от СМТХ (рис. 1, табл. 1). У контрольных мышей СИМЛ была равна 3,64 г (11,4% от СМТХ) (табл. 1). Среди животных с интенсивной инвазией 7 из 19 контрольных мышей пали через 12-13 месяцев от интенсивного эхинококкоза, при этом масса паразита у них достигала или превышала массу тела хозяина (рис. 2, Б). Остальные контрольные и леченые животные выжили в течение 29 недель наблюдения.

При вскрытии выживших животных через 14,5 месяцев после заражения установлено, что среди 24 мышей, получавших нокодазол, у 9 (37,5%) все выявленные ларвоцисты эхинококка были погибшими, спавшимися; у 8 (33,3%) мышей среди выявленных ларвоцист преобладали погибшие и лишь у 7 (29,2%) животных в брюшной полости преобладали живые ларвоцисты эхинококка (табл. 2). СМЛ у мышей леченой группы составляла 4,1 г (12,0% от СМТХ) и не превышала СИМЛ (табл. 1). ИТРПЛ под влиянием нокодазола составил 100%. Среди 9 полностью излеченных мышей (37,5% от всех леченых животных) были 4 мыши с массой погибших ларвоцист, достигавшей 10,9 г (36,9% от массы тела хозяина) (рис. 2, А). У контрольных мышей все выявленные ларвоцисты эхинококка были живыми, среди них

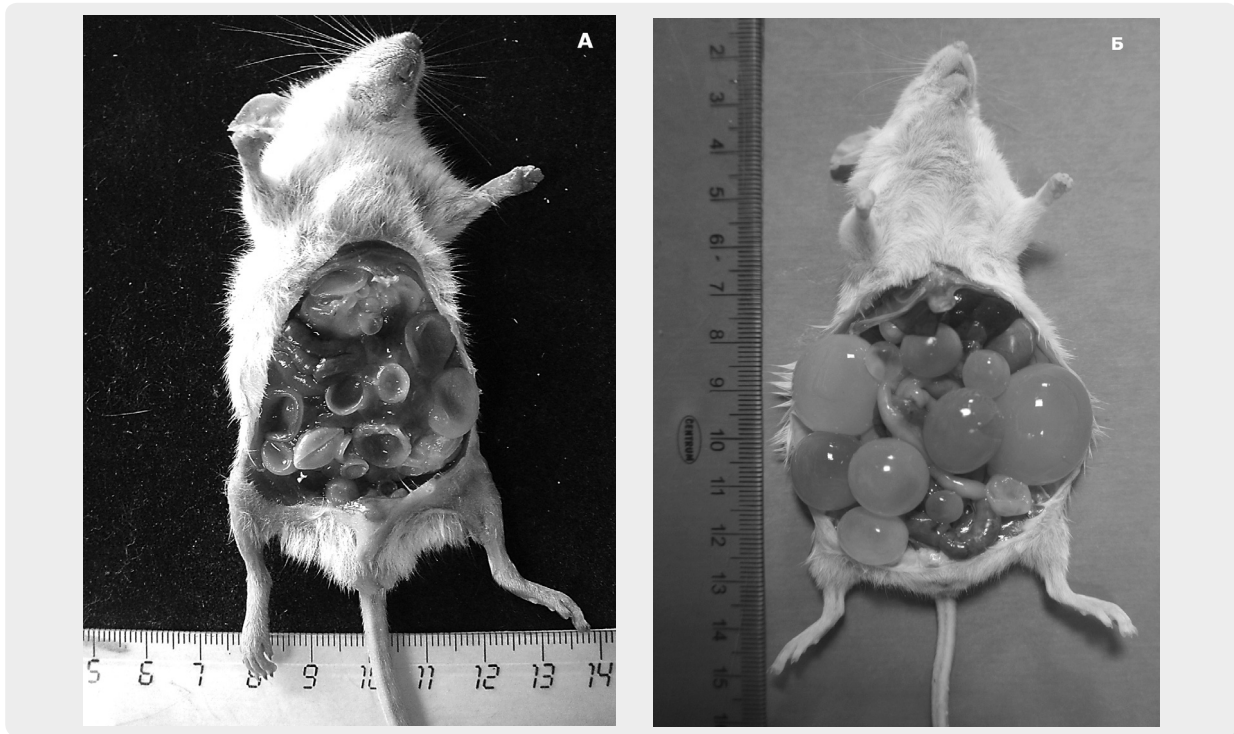


Рис.2. Терапевтическая активность водной суспензии нокодазола (ВСН) при экспериментальном ларвальном цистном эхинококкозе белых мышей.

А – мышь из экспериментальной группы. ВСН вводили подкожно через 7,5 месяцев после внутрибрюшинного заражения протосколексами *E. granulosus* 2 раза в неделю с интервалом между инъекциями в 3-4 дня в постепенно повышаемых средних суточных дозах ДВ – от 5 до 20 мг/кг в течение 4 месяцев (средняя суточная доза ДВ на курс – 12,5 мг/кг); мышь вскрыта через 3 месяца после окончания курса лечения (через 14,5 месяцев после заражения); передняя брюшная стенка удалена. Все выявленные ларвоцисты погибшие, спавшиеся.

Б – мышь из контрольной группы, павшая через 13 месяцев после заражения; передняя брюшная стенка удалена. Все ларвоцисты эхинококка живые, содержат юные и зрелые протосколексы

встречались зрелые формы, содержавшие выводковые капсулы с живыми юными и зрелыми протосколексами. СМЛ у животных контрольной группы составляла 21,9 г (70,0% от СМТХ).

При исследовании подкожной клетчатки у 24 леченых мышей скопления мелких уплощенных глыбок неправильной формы кремового цвета введенной субстанции нокодазола, покрытых слабовыраженной соединительнотканной капсулой, выявлены лишь у 4 (16,7%) животных. Отсутствие следов препарата в подкожной клетчатке у остальных леченых мышей свидетельствовало о полной резорбции из депо всего введенного нокодазола.

Результаты второго опыта показали (табл. 3), что ВСН на терминальной стадии инвазии проявила высокую эффективность при внутрибрюшинном введении мышам в сравнительно низких суточных дозах ДВ. У мышей №№ 1–4, получивших по 8 инъекций ВСН в средней суточной дозе ДВ

13,2 мг/кг (средняя суммарная доза ДВ на курс – 105 мг/кг) и вскрытых через 33–81 день после начала лечения, установлена гибель всех выявленных в брюшной полости ларвоцист эхинококка. Число погибших ларвоцист с явлениями полного коллапса составило 27–214 экземпляров на животное, а общая масса паразитов на животное колебалась в пределах 8,1–10,4 г. Все выявленные ларвоцисты были спавшимися и содержали разрушенную герминативную оболочку. Губительное действие нокодазола сопровождалось высоким значением ПКЛ (57,5–75,9%) у всех излеченных животных. При исследовании серозных поверхностей органов и тканей брюшной полости мелкие глыбки нокодазола, покрытые тонкой соединительнотканной оболочкой, обнаружены только у мышей №№ 1, 4, 5–7. Среди 7 леченых мышей три пали через 4–8 дней после начала лечения с явлениями выраженного коллапса ларвоцист

ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Таблица 2

Количественные показатели эффективности подкожных инъекций водной суспензии нокодазола (ВСН) при экспериментальном ларвальном цистном эхинококкозе белых мышей *

Группа леченых животных	Число животных	Результаты вскрытия животных через 3 месяца после окончания курса лечения										
		Число животных, у которых						Количественные показатели инвазии у излеченных животных				
		все ларвоцисты погибшие (излеченные животные)		преобладают погибшие ларвоцисты		преобладают живые ларвоцисты		масса ларвоцист эхинококка на 1 животное, г		отношение массы паразита к массе тела хозяина, %		максимальный диаметр ларвоцист, мм
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	максимальная	средняя	максимальное	среднее	
Интенсивная исходная инвазия	13	4	30,8	5	38,4	4	30,8	10,89	5,03 ± 2,82	36,9	15,5 ± 9,1	22
Слабая исходная инвазия	11	5	45,4	3	27,3	3	27,3	2,12	0,81 ± 0,38	5,9	2,5 ± 1,0	18
Сводная	24	9	37,5	8	33,3	7	29,2	10,89	2,68 ± 1,33	36,9	8,3 ± 4,2	22

* лечение начинали через 7,5 месяцев после внутрибрюшинного заражения протосколексами; ВСН вводили подкожно 2 раза в неделю с интервалом в 3–4 дня в течение 4 месяцев, в постепенно повышаемых средних суточных дозах ДВ от 5 до 20 мг/кг (средние суточная и суммарная дозы ДВ на курс – 12,5 мг/кг и 400 мг/кг соответственно); животных вскрывали через 3 месяца после окончания лечения.

Таблица 3

Эффективность внутрибрюшинных инъекций водной суспензии нокодазола (ВСН) при экспериментальном ларвальном цистном эхинококкозе белых мышей на поздней стадии инвазии*

№ животного	Исходная масса ларвоцист эхинококка		Продолжительность лечения, дни	Количество инъекций ВСН	Доза ДВ на 1 инъекцию, мг/кг	Суммарная лечебная доза ДВ, мг/кг	Срок вскрытия, дни		Количественные и качественные параметры ларвоцист эхинококка, выявленных при вскрытии животного				
	абс., г	% от массы тела мыши					после начала лечения	после заражения	общая масса		жизнеспособность	ПКЛ, %	
									абс., г	% от массы тела мыши			количество, экз.
1	22,7	71,6	32	8	15,7	126	44	395	9,6	30,4	56	погибшие	57,5
2	39,4	128,7	32	8	11,4	91	81	432	9,5	31,0	214	погибшие	75,9
3	27,9	69,3	32	8	10,9	87	52	403	10,4	24,3	68	погибшие	62,9
**4	26,3	73,7	32	8	14,6	117	33	384	8,1	22,7	27	погибшие	69,3
**5	35,1	109,1	4	2	7,0	14	9	360	19,8	61,7	53	живые	43,5
**6	54,0	186,6	8	3	5,7	17	14	365	26,7	92,4	71	живые	44,1
**7	34,0	76,7	8	3	7,0	21	11	362	16,7	37,7	18	живые	51,0

* мыши были заражены внутрибрюшинно протосколексами *E. granulosus* от спонтанно инвазированной убойной овцы (по 1000 протосколексов на 1 животное). ВСН начинали вводить животным через 11,5 месяцев после заражения; препарат вводили 2 раза в неделю с интервалом 3–4 дня между инъекциями;

** мышь пала в день вскрытия; ПКЛ – показатель коллапса ларвоцист

эхинококка (ПКЛ = 43,5–51,0%) и в обработку результатов по группе не были включены.

В результате двух опытов установлено, что нокодазол при парентеральном введении в весьма

низких суточных дозах (11–16 мг/кг) проявил выраженный ларвицидный эффект на поздней стадии экспериментального ларвального цистного эхинококкоза белых мышей как при внутрибрю-

шинном введении (8 инъекций в течение 32 дней в средней суммарной дозе ДВ на курс 105 мг/кг), так и при подкожных инъекциях (32 инъекции в течение 4 месяцев в средней суммарной дозе ДВ на курс 400 мг/кг).

Полученные данные обосновывают перспективу клинического применения нокодазола в качестве высокоэффективного и безопасного противоэхинококкового препарата пролонгированного действия за счет выявленного нами свойства нокодазола, вводимого парентерально в низких суточных дозах с интервалом в 3–4 дня, подвергаться полной резорбции из микродепо в серозных полостях и подкожной клетчатке инвазированных животных. Такой режим серийных парентеральных инъекций нокодазола обеспечивает постоянное, непрерывное и продолжительное поступление ДВ из микродепо в плазму крови зараженных животных в концентрации и экспозиции, достаточных для губительного действия на всю популяцию паразита. Этому способствует сравнительно высокая максимальная переносимая его доза для белых мышей при внутрибрюшинном (250 мг/кг) и оральном (4000 мг/кг) введении [1] и высокая антимитотическая активность нокодазола [7, 16, 20].

Выводы

1. На поздней стадии экспериментальной инвазии *E. granulosus* у белых мышей установлен выраженный ларвицидный эффект парентеральных инъекций нокодазола в низких суточных дозах с интервалом в 3–4 дня, выявлена способность препарата подвергаться полной резорбции из микродепо в серозных полостях и подкожной клетчатке инвазированных животных.

2. Подкожные инъекции нокодазола 2 раза в неделю в течение 4 месяцев в постепенно повышаемых средних суточных дозах от 5 до 20 мг/кг (средние суточная и суммарная дозы ДВ на курс – 12,5 мг/кг и 400 мг/кг соответственно) на поздней стадии инвазии длительностью 7,5 месяцев со средней исходной массой ларвоцист 4,7 г (14,7% от массы тела хозяина) обеспечили 100%-й ларвицидный эффект у 37,5% леченых мышей.

3. При внутрибрюшинных инъекциях нокодазола 2 раза в неделю в течение 32 дней в средней суточной дозе 13,2 мг/кг (средняя суммарная доза ДВ на курс – 105 мг/кг) на терминальной стадии гиперинвазии длительностью 11,5 месяцев, когда исходная масса ларвоцист достигала в среднем 29,1 г (85,8% от средней массы тела хозяина), установлена гибель всей популяции ларвоцист у 100% белых мышей.

Список использованной литературы References

1. Бирюкова Р. Н. Статистика в клинических исследованиях. – М., 1964. – С. 116/ Birjukova R. N. Statistika v klinicheskikh issledovaniyah. – М., 1964. – С. 116 (in Russian)

2. Джабарова В. И., Кротов А. И., Колосова М. О. и др. Сравнительная эффективность и токсичность нокодазола и мебендазола // Мед. паразитол. – 1983. – № 5. – С. 65–68/ Dzhabarova V. I., Krotov A. I., Kolosova M. O. i dr. Sravnitel'naja jeffektivnost' i toksichnost' nokodazola i mebendazola // Med. parazitol. – 1983. – № 5. – С. 65–68 (in Russian)

3. Коваленко Ф. П., Кротов А. И., Буданова И. С., Разаков Ш. А. Экспериментальная терапия эхинококкоза. Сообщение I. Лабораторная модель эхинококкоза и влияние на развитие ларвоцист *Echinococcus granulosus* сарколизинакридина, левамизола и мебендазола // Мед. паразитол. – 1976. – № 5. – С. 546 – 551/ Kovalenko F. P., Krotov A. I., Budanova I. S., Razakov Sh. A. Jeksperimental'naja terapija jehinokokkoza. Soobshhenie I. Laboratornaja model' jehinokokkoza i vlijanie na razvitie larvocist *Echinococcus granulosus* sarkolizinaqidina, levamizola i mebendazola // Med. parazitol. – 1976. – № 5. – С. 546 – 551 (in Russian)

4. Коваленко Ф. П. Экспериментальные модели эхинококкоза (оптимизация и применение в разработке новых методов диагностики, профилактики и лечения эхинококкозов человека и животных): Дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 1998/ Kovalenko F. P. Jeksperimental'nye modeli jehinokokkoza (optimizacija i primeneniya v razrabotke novyh metodov diagnostiki profilaktiki i lechenija jehinokokkozov cheloveka i zhivotnyh): Diss. ... dra med. nauk. – М., 1998 (in Russian)

5. Кротов А. И., Черняева А. И., Коваленко Ф. П., Баяндина Д. Г., Буданова И. С. Эффективность при альвеококкозе лабораторных животных некоторых противонематодных средств // Мед. паразитол. – 1974. – № 3. – С. 314–319/ Krotov A. I., Chernjaeva A. I., Kovalenko F. P., Bajandina D. G., Budanova I. S. Jeffektivnost' pri al'veokokkoze laboratornyh zhivotnyh nekotoryh protivonematodnyh sredstv // Med. parazitol. – 1974. – № 3. – С. 314–319 (in Russian)

6. Школяр Н. А., Кухалева И. В., Легоньков Ю. А., Коваленко Ф. П. Терапевтическая активность нокодазола на экспериментальных моделях ларвального альвеококкоза // Мед. паразитол. – 2013. – № 2. – С. 20–27/ Shkoljar N. A., Kuhaleva I. V., Legon'kov Ju. A., Kovalenko F. P. Terapevticheskaja aktivnost' nokodazola na jeksperimental'nyh modeljah

larval'nogo al'veokokkoza//Med. parazit. – 2013. – № 2. – S. 20–27 (in Russian)

7. Atassi G., Tagnon H. J. R17934-NSC 238159: a new antitumor drug – I. Effect on experimental tumors and factors influencing effectiveness//Eur. J. Cancer. – 1975. – Vol. 11(9). – P. 599–607.

8. Chai J. J. Echinococcosis control in China: challenges and research needs//Chin. J. Parasitol. Parasit. Dis. – 2009. – Vol. 27. – P. 379–383.

9. Chiba Y., Kohri N., Iseki K., Miyazaki K. Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for human echinococcosis, by preparing solid dispersion with polyethylene glycol//Chem. Pharm. Bull. – Tokyo. – 1991. – Vol. 39. – P. 2158–2160.

10. Daniel-Mwuambete K., Ponce-Gordo F., Torrado J., Torrado S., Cuesta-Bandera C. Effect of two formulations of benzimidazole carbamates on the viability of cysts of *Echinococcus granulosus* in vivo//Parasite. – 2003. – Vol. 10. – P. 371–373.

11. Daniel-Mwuambete K., Torrado S., Cuesta-Bandera C., Ponce-Gordo F., Torrado J.J. The effect of solubilization on the oral bioavailability of three benzimidazole carbamate drugs//Int. J. Pharm. – 2004. – Vol. 272. – P. 29–36.

12. Davis A., Pawlowski Z.S., Dixon H. 2539. Multicentre clinical trials of benzimidazolecarbamates in human echinococcosis//Bull. World Health Organ. – 1986. – Vol. 64. – P. 383–388.

13. Davis A., Dixon H., Pawlowski Z.S. 2401. Multicentre clinical trials of benzimidazolecarbamates in human cystic echinococcosis (phase 2)//Bull. World Health Organ. – 1989. – Vol. 67. – P. 503–508.

14. Dawson M., Allan R.J., Watson T. R. 818. The pharmacokinetics and bioavailability of mebendazole in man: a pilot study using [3H]-mebendazole//Br. J. Clin. Pharmacol. – 1982. – Vol. 14. – P. 453–455.

15. Dawson M., Braithwaite P.A., Roberts M.S., Watson T.R. 787. The pharmacokinetics and bioavailability of a tracer dose of [3H]-mebendazole in man//Br. J. Clin. Pharmacol. – 1985. – Vol. 19. – P. 79–86.

16. De Brabander M., van der Veire R.M., Janssen A.J. The effects of methyl (5-(2-thienylcarbonyl)-1H-benzimidazol-2-yl) carbamate, (R 17934; NSC 238159), a new synthetic antitumoral drug interfering with microtubules, on mammalian cells cultured in vitro//Cancer Res. – 1976. – Vol. – 36. – P. 905–916.

17. Eckert J., Conraths F. J., Tackmann K. Echinococcosis: an emerging or reemerging zoonosis?//Int. J. Parasitol. – 2000. – Vol. 30. – P. 1283–1294.

18. Eckert J., Gemmell M. A., Meslin F. X., Pawlowski Z. S. WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. – Paris. – 2001. – p. 21–72

19. Jiang C. P. Today's regional distribution of echinococcosis in China//Chin. Med. J. – 2002. – Vol. 115. – P. 1244–1247.

20. Hoebeke J., Van Nijen G. De Brabander M. Interaction of oncodazole (R 17934), a new antitumoral drug, with rat brain tubulin.//Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1976. – Vol. 69(2). – P. 319–324.

21. Horton R. J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience.//Acta Trop. – 1997. – Vol. 64. – P. 79–93.

22. Heath D. D., Chevis R. A. Letter: Mebendazole and hydatid cysts.//Lancet. – 1974. – Vol. 2(7874). – 218–219.

23. Jamshidi M., Mohraz M., Zangeneh M., Jamshidi A. The effect of combination therapy with albendazole and praziquantel on hydatid cyst treatment.//Parasitol. Res. – 2008. – Vol. 103. – P. 195–199.

24. Ma S. M., Maillard S., Zhao H. L., Huang X., Wang H., Geng P. L., Bart J. M., Piarroux R. Assessment of *Echinococcus granulosus* polymorphism in Qinghai province, People's Republic of China.//Parasitol. Res. – 2008. – Vol. 102. – P. 1201–1206.

25. Moro P., Schantz P. M. Echinococcosis: a review//Int. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 13 (2). – P. 125–133.

26. Morris D. L., Dykes P. W., Dickson B. et al. Albendazole in hydatid disease.//BMJ (Clin. Res. Ed.). – 1983. – Vol. 286. – P. 103–104.

27. Schantz P. M., Van den Bossche H. Eckert. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: report of a workshop//Z. Parasitenkd. – 1982. – Vol. 67. – P. 5–26.

28. Stojkovic M., Zwahlen M., Teggi A. et al. Treatment Response of Cystic Echinococcosis to Benzimidazoles: A systematic Review// PLoS Negl. Trop. Dis. – 2009. – 3(9). – P. 524.

29. Vutova K., Mechkov G., Vachkov P., Petkov R., Georgiev P., Handjiev S., Ivanov A., Todorov T. Effect of mebendazole on human cystic echinococcosis: the role of dosage and treatment duration//Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1999. – Vol. 93(4). – P. 357–365.

30. Wang L. Y., Wu W. P., Zhu X. H. The endemic status of hydatidosis in China from 2004 to 2008//Chin. J. Zoonoses. – 2010. – Vol. 26. – P. 699–702.

31. Xiao S. H., Yang Y. Q., You J. Q., Shen B. G., Jiao W., Chai J. J. 141. Effects of benzimidazole

compounds on mice infected with secondary cysts of *Echinococcus granulosus*.//Chin. Med. J. (Engl). – 1994. – Vol. 107. – P. 521–532.

32. Shuhua X. et al. Augmented bioavailability and cysticidal activity of albendazole reformulated in soybean emulsion in mice infected with *Echinococcus granulosus* or *Echinococcus multilocularis*//Acta Trop. – 2002. – Vol. 82(1). – P. 77–84.

Efficiency of parenteral Nocodazole injections under experimental larval cystic echinococcosis of white mice

*Shkoljar N. A., Kukhaleva I. V., Legonkov Yu. A., Kovalenko F. P., professor
1st MSMU named by I. M. Sechenov,
Moscow 20, st. Malaya Pyrogovskaya,
Moscow, 119435*

Investigated the therapeutic activity of subcutaneous and intraperitoneal of Nocodazole injection under larval stage of experimental *E. granulosus* invasion of white mice. Animals were intraperitoneally infected by echinococcus larvocysts from spontaneously infested sheep. Expressed larvicidal effect of repeated parenteral nocodazole injections at low daily doses is caused by first identified substance nocodazole ability to undergo complete resorption from micro- depots in serous cavities and subcutaneous cellulose of infested animals.

Keywords: larval cystic echinococcosis, experimental model of *E. granulosus* invasion, chemotherapy; water Nocodazole suspension, echinococcus larvocysts collapse.

Эпизоотологический мониторинг и неспецифическая профилактика заболеваний лихорадкой Западного Нила в Саратовской области

Яковлев С. А., канд. биол. наук, Захаров К. С., Поршаков А. М., Матросов А. Н., док. биол. наук, Шилов М. М., канд. биол. наук, Чекашов В. Н., канд. биол. наук, Попов Н. В., док. биол. наук, ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, г. Саратов, ул. Университетская, 46

В сообщении приведены результаты эпизоотологического мониторинга по лихорадке Западного Нила в Саратовской области. Циркуляция вируса в природных биотопах в регионе регистрируется с 90-х годов прошлого века. В первом десятилетии текущего столетия маркеры ВЗН обнаруживали в популяциях водоплавающих птиц, мелких млекопитающих и иксодовых клещей. Активизация очагов ЛЗН началась в 2010 году. В последующие годы заболеваемость в области нарастала: в 2011 году – 3 случая, в 2012 году отмечено 11 случаев, в 2013 – 31. Данные оперативного обследования в природных и антропоургических очагах ЛЗН используются при разработке рекомендаций по профилактике и снижению заболеваемости населения.

Ключевые слова: лихорадка Западного Нила, эпизоотологическое обследование, циркуляция вируса, неспецифическая профилактика.

Введение

Расширение нозоареала лихорадки Западного Нила (ЛЗН) привело к увеличению заболеваемости населения во всем мире [5, 12]. На территории Российской Федерации первые больные зарегистрированы в 1967 году в Астраханской области. Активизация очагов ЛЗН началась с 1997 года: заболевания ежегодно отмечались в 3 южных регионах Европейской части – Астраханской, Волгоградской и Ростовской областях. С 2010 года проявляется выраженная тенденция к повыше-

нию числа пораженных регионов. К настоящему времени больные ЛЗН уже регистрируются на территориях 23 субъектов. При этом маркеры ВЗН обнаружены в 53 регионах, что свидетельствует об опасности дальнейшего роста заболеваемости в стране [6, 7, 10].

Материалы и методы исследований

В основу сообщения положены результаты эпизоотологического обследования Саратовской области в 2006–2013 годах. Целевые наблюдения