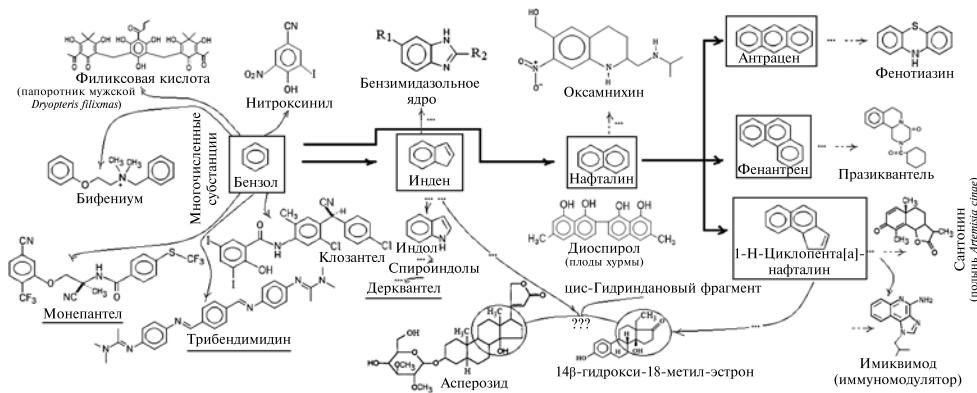


## ЭВОЛЮЦИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ГЕЛЬМИНТОЗОВ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА (обзор)

М.Х. ДЖАФАРОВ

Рассмотрены основные классы современных антгельминтных субстанций широкого спектра действия (бензимидазолы, имидазолтиазолы, 16-членные макролиды), большое внимание уделено недавно созданным препаратам (эмодепсид, монепантел, дерквентел, трибендимидин), а также новым наработкам в этой области, от которых можно ожидать высокого эффекта. Обсуждены некоторые аспекты молекулярных механизмов действия антгельминтиков, резистентности к ним и альтернативные методы дегельминтизации. Высказано предположение о перспективности целенаправленного поиска новых антгельминтных субстанций в ряду производных условно родоначальных углеводородов — бензола, индена, нафталина, 1Н-цикlopента[а]-нафталина и фенантрена на основе варьирования структуры от полностью ненасыщенных до насыщенных форм, в том числе содержащих гетероатомы (N, O, S), различные заместители и функциональные группы:



**Ключевые слова:** гельминтозы животных, химиотерапия и профилактика, антгельминтные субстанции, средства народной медицины, антгельминтики неорганической и органической природы, сантонин, флороглюциды, фенотиазин, пираzin, бензимидазолы, имидазолтиазолы, тетрагидропirimидины, авермектины, аналоги авермектинов, препарат гемакс, салициланилиды, нитазоксанид, эмодепсид, аминоацетонитрильные производные, монепантел, спироиндолы, дерквентел, трибендимидин, биологические методы контроля гельминтозов.

**Keywords:** animal and human helminthoses, chemotherapy and prophylaxis, anthelmintic substances, folk remedy, inorganic and organic anthelmintics, santonin, flixic acid, phenothiazine, pyrazine, benzimidazoles, imidazolthiazoles, tetrahydropyrimidines, avermectins and its analogs, ge-macs, salicylanilides, nitazoxanide, emodepside, aminoacetonitril derivatives (AADs), monepantel, spiroindols, derquantel, tribendimidine, biological methods of the controls of helminthosis.

Гельминты наносят ощутимый ущерб, включая вред здоровью человека и потерю его трудоспособности (1-3), снижение мясной, молочной продуктивности и яйценоскости, яловость маток и падеж сельскохозяйственных животных, ухудшение качества шкуры и шерсти (4), урон, наносимый растениеводству (5), пиломатериалам и т.д. Гельминты часто поражают и животных-компаньонов, а также диких животных (6-8). Одним из самых эффективных и относительно дешевых способов борьбы с гельминтозами остается химиотерапия (9).

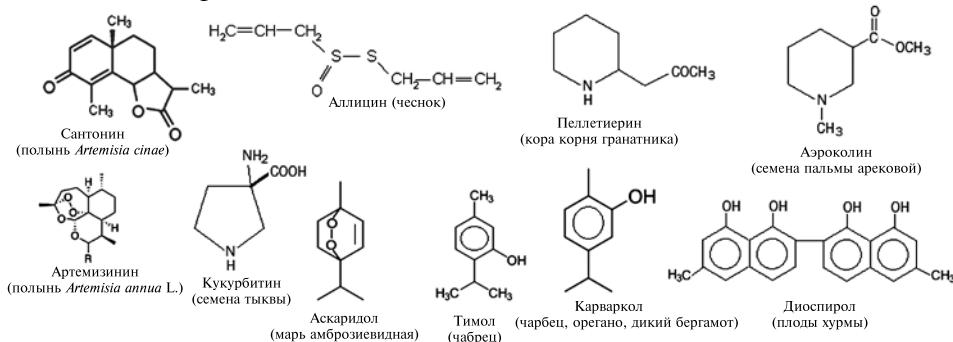
На современном рынке насчитываются сотни наименований антгельминтных препаратов со спектрами активности от узкого до широкого. Однако перечень действующих веществ этих препаратов (как однокомпонентных, так и многокомпонентных) ограничен несколькими десятками высокоэффективных и относительно безопасных соединений различной

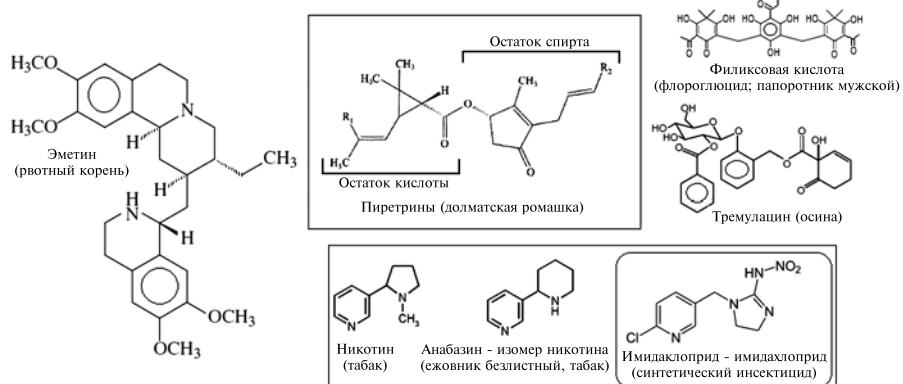
химической природы (10, 11).

Антгельминтные субстанции либо имеют природное происхождение, либо их получают в результате химического синтеза. Природные субстанции в основном представлены продуктами вторичного метаболизма бактерий, грибов и растений и могут входить в состав препарата как в нативной, так и в химически модифицированной форме (12).

Средства народной медицины и субстанции неорганической и органической природы. До того, как стала применяться химиотерапия, на протяжении тысячелетий для изготовления порошков, отваров, мазей, настоев, смесей от болезней (13), в том числе гельминтозов (14), в народной медицине были испытаны многие минералы, грибы, растения, ткани и продукты жизнедеятельности животных (яды змей, пауков, материнское молоко) (15), а также сами животные (пиявки, пчелы и др.). Антгельминтики (антагельминтики) изначально называли вермифугами (от лат. *vermis* — червь, *fugere* — изгнать) (14).

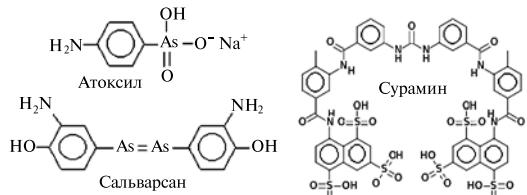
Было создано множество народных средств (16), вошедших в труды-справочники античных и средневековых философов и целителей. Так, древнеегипетский папирус Ebers (около 1550 г. до н.э.) содержит информацию о шистосомозе и глистах человека (14). Гиппократ в своих сочинениях (около 500 лет до н.э.) описал некоторых червей и ввел термины *helminthos* и *ascaridos* (в переводе с греческого — болезни, вызванные соответственно червями и аскаридами) (17). Гален (около 129-200 г.г. н.э.) был одним из основателей фармакологии, предложил способы приготовления настоек и мазей (например, с растительными экстрактами), называемых «галеновыми препаратами», а также ввел понятие о действующих веществах (18). В «Канонах врачебной науки» Ибн-Сины (Авиценна, 980-1037 г.г. н.э.) упоминается малярия и многие черви, например *Dracunculus* (19). В таких справочниках можно найти ряд рекомендаций по исцелению от болезней, вызванных паразитическими червями, например применение цитварной полыни *Artemisia cinae* при аскаридозе. Ее антгельминтный эффект обусловлен природным соединением сантонином. Это сесквитерпеноидный лактон, впервые выделенный в 1830 году немецким аптекарем Калером (apotheker Kahler) и студентом-фармацевтом Альмсом (J.A. Alms) из сырья российского происхождения (20), введен в медицинскую практику в 1838 году (21), однако его химическую структуру установили только в 1963 году (22). Соединения с антгельминтными свойствами найдены во многих других растениях (гранатник, осина, папоротник мужской, пищма, некоторые виды ромашки, табак, тыква, чеснок) (18, 23, 24). В настоящее время из экстракта корневища мужского папоротника (*Dryopteris filix-mas*) получают препарат филиксан для лечения цестодозов (10). Ниже приведены структурные формулы некоторых антгельминтных субстанций растительного происхождения:





Идея использования химических соединений в лечении животных и человека была выдвинута еще алхимикиами (IV-XVI в.в.), в особенности ятрохимикиами (ятрохимия, или лечебная химия; от греч. iatrys — врач), которые занимались поиском и приготовлением лекарств (XVI-XVIII в.в.), применяя для этого известные в то время химические соединения (25), в основном производные Hg, As, Sb, Cu, Zn, Fe, S. Так, предложенная ими глауберова соль  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  в некоторых случаях до сих пор используется в качестве слабительного для очищения от кишечных глистов (26).

Химиотерапия паразитозов (и гельминтозов) начала приобретать научную основу на стыке XIX-XX веков в результате становления структурной теории органических и неорганических соединений (25). П. Эрлих, лауреат Нобелевской премии 1908 года, изучив более 600 соединений мышьяка, показал возможность направленного синтеза лекарственных препаратов, способных воздействовать на мельчайшие организмы, и предложил термин «химиотерапия». В результате его исследований в 1910 году в клиническую практику был введен мышьякосодержащий препарат атоксил для лечения трипаносомоза (27) (наряду с препаратом сальварсаном, применяемым при сифилисе) (28). В тот же период начали использовать производное полного амида угольной кислоты (мочевины) — сурамин (1916 год), в некоторых случаях применяемый при онхоцеркозе и сонной болезни до сих пор (ограничения обусловлены высокой токсичностью) (10):



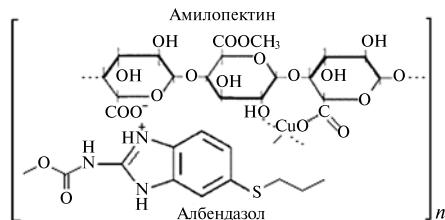
В начале XX века против *Fasciola hepatica* начали использовать простейшие хлорорганические соединения — четыреххлористый углерод  $\text{CCl}_4$  (1921 год) и гексахлорэтан  $\text{C}_2\text{Cl}_6$  (1928 год) (10). Из-за токсичности для млекопитающих они в настоящее время почти не применяются. Однако гексихол (хлоропроизводное параксилола; введен в СССР в 1964 году) остается в перечне антгельминтиков в некоторых республиках бывшего СССР и Китае (эффективен против половозрелых сосальщиков) (29).

До середины XX века, несмотря на стремительный рост числа синтезированных органических веществ, в качестве антгельминтиков широко применялись неорганические соединения мышьяка (As), олова (Sn), стибия (Sb), фтора (F), перекись водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), сера (S), кислород ( $\text{O}_2$ ), арсенаты металлов — мышьяковокислые соли алюминия, двухвалентных металлов (Ca, Cu, Zn, Sn), Fe (двух- и трехвалентного). Так, против поло-

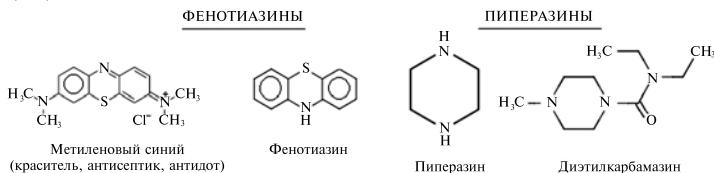
взрослых и неполовозрелых гельминтов эффективная доза парижской зелени и арсената кальция  $\text{Ca}_3(\text{AsO}_4)_2$  для ягнят составляла 0,3-0,5 г/гол. (30), медного купороса  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  для буйволят — 112 мг/кг живой массы (31). В настоящее время неорганические вещества в качестве антigelминтиков не применяются из-за высокой токсичности и появления более эффективных субстанций органической природы, например альбендазола, фенбендазола, празиквантара и др., используемых при мониезиозе жвачных и других паразитозах (9, 11). Однако некоторые элементоорганические (в частности, металлоорганические) соединения (например, тиоацетарсамид натрия и меларсомин на основе  $\text{As}^{3+}$ ) назначают при дирофиляриозе сердца собак (возбудитель — *Dirofilaria immitis*) (32). Ниже приведены структурные формулы некоторых мышьяк- и стибийсодержащих субстанций:



Хлор, медный купорос, гашеная известь остаются в арсенале ветеринаров, животноводов и санитарных служб для обеззараживания водоемов, стойл, построек и др. Ведутся поисковые работы по созданию антагельминтных субстанций сложного состава, например пектината албендазола и меди (II) ( $n = 20-30$ , м.м. = 17000-25000 Да) (33):



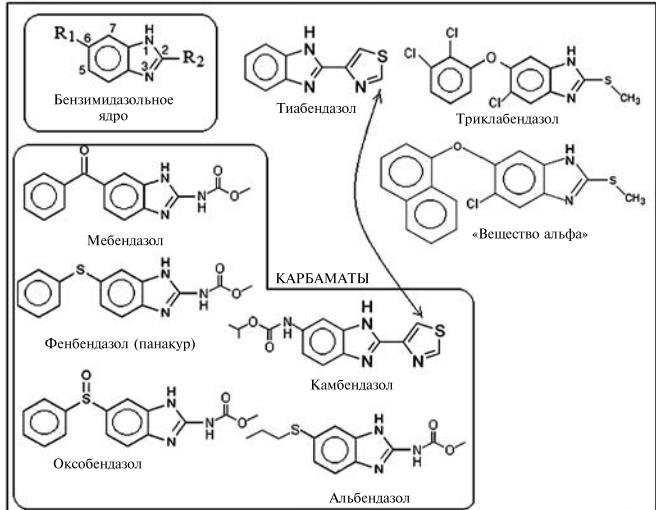
Современная химиотерапия гельминтозов. *Фенотиазины и пиперазины.* Перелом в химиотерапии гельминтозов произошел примерно в 1940-1950-х годах с внедрением синтетических органических соединений — фенотиазина (1940 год; первый представитель фенотиазинов метиленовый синий применялся как краситель тканей) (34) и пиперазина (1953 год) (35) для лечения нематодозов:



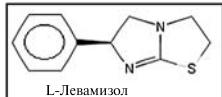
Ветеринары назначают их до сих пор, например пиперазин и его соли (адипинат, сульфат и фосфат) и фенотиазин используют в звероводстве, свиноводстве и птицеводстве для лечения аскаридоза, диэтилкарбамазин — при нематодозах (токсокароз, филяриатоз и т.д.) (10).

*Бензимидазолы и другие N-содержащие антгельминтные субстанции.* В 1960-х годах в клиническую практику вошли эффективные антгельминтики широкого спектра действия — бензимидазолы (наибольшее число субстанций), имидазолтиазолы и тетрагидропиримидины для лечения кишечных и некишечных нематодозов, а также цестодозов:

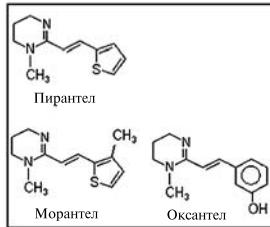
1. БЕНЗИМИДАЗОЛЫ



2. ИМИДАЗОЛТИОАЗОЛЫ

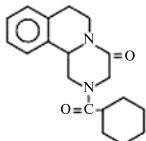


3. ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИНЫ



Первыми представителями названных антгельминтиков были тиабендазол (1961 год), албендазол (с 1972 года разрешен для лечения эхинококкоза животных и человека) (36), левамизол (1966 год) (37) и пирантел (1966 год) (38). Некоторые из них применяются до сих пор (часто в составе многокомпонентных антгельминтиков) (10).

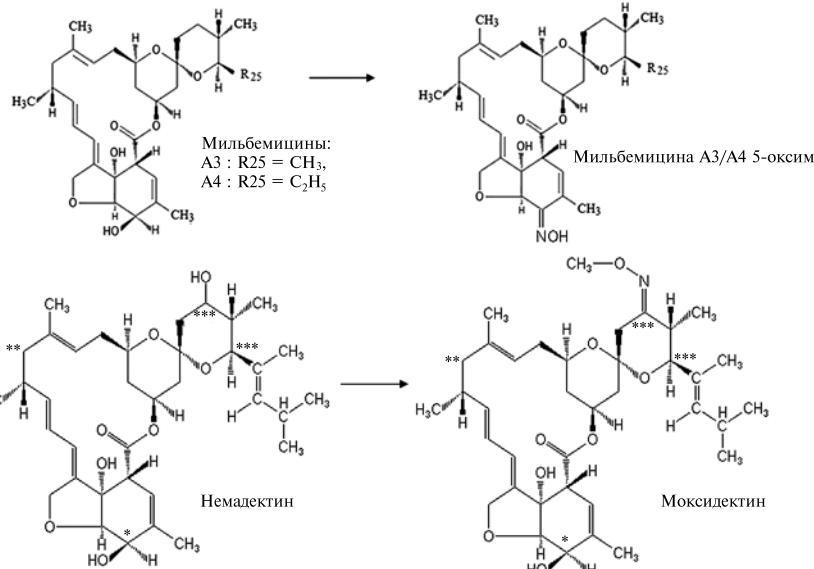
В 1970-х годах появились и другие азотсодержащие гетероциклические субстанции. Среди них важнейшими были пиразинизохинолины, например празиквантель (билтрицид, открыт в 1977 году), назначаемые для лечения цестодозов и trematodозов (39). Празиквантель прекрасно зарекомендовал себя и остается в перечне средств от шистосомоза животных и человека (9-11):



**16-членные макролиды.** В 1980-х годах началась эра природных авермектинов (абамектин, дорамектин), продуцируемых почвенными бактериями *Streptomyces avermitilis*, и их полусинтетических производных (ивермектин, селамектин и др.) широкого спектра действия (против нематод, насекомых и клещей) при очень низких дозах (~ 0,2-0,3 мг/кг) (табл. 1) (40).

Мильбемицины — родственная авермектинам подгруппа 16-членных макролидов. Их produцируют актиномицеты *S. hygroscopicus* (ssp. *aureolacrimosus*) в виде смеси соединений, которые характеризуются отсутствием дисахаридной боковой цепи в положении C(13) и наличием метильной (мильбемицин A3), этильной (мильбемицин A4), изопропиловой (мильбемицин D) и втор-бутиловой (13-дезокси-22,23-дигидроавермектин B1a) групп, а также насыщенной 22,23-связи (как у ивермектина) (1972 год) (41). Полусинтетические 5-оксимины мильбемицинов A<sub>3</sub> и A<sub>4</sub> применяются в качестве пестицидов (41). В конце 1980-х годов были открыты родственные мильбемицинам немадектины из *S. hygroscopicus* (ssp. *noncyanogenus*) с гидроксильной группой при C(23), ненасыщенным углеводородным радикалом при C(25) и, как и у мильбемицинов, отсутствием дисахаридной боковой цепи при C(13). Немадектин служит сырьем для получения моксидектина (действующее вещество ветеринарного препарата цидектина для лечения и профилактики эндоэктопаразитозов — псороптоза, диктиоокаулеза, кишечного стронгилятоза, вшивости, эстроза, гиподерматоза) (41) (\*; \*\* и

\*\*\* — положение допустимой модификации у лактонов; положение R, определяющих принадлежность к авермектинам или мильбемицинам и немадектинам, и R<sub>25</sub>, по которым мильбемицины отличаются от немадектинов):



### 1. Особенности структуры субстанций группы авермектина B1 и дорамектина

Субстанция	1 R(5), H(5)	2 R(4'')	3 R(25)	4 C(22)-C(23)
<p>Авермектины B1:          { B<sub>1a</sub> (основной продукт; R<sub>25</sub> = <i>sec</i>-Butyl)          и          B<sub>1b</sub> (минорный компонент; R<sub>25</sub> = <i>iso</i>-Propyl)       </p>				
Абамектин (нативный)	OH, H	OH	Два гомолога: Двойная <i>sec</i> -Butyl, <i>iso</i> - связь Propyl	
Эмамектин (полусинтетический)	OH, H		Два гомолога: Двойная <i>sec</i> -Butyl, <i>iso</i> - связь Propyl	
Эприномектин (полусинтетический)	OH, H		Два гомолога: Двойная <i>sec</i> -Butyl, <i>iso</i> - связь Propyl	
Ивермектин (полусинтетический)	OH, H	OH	Два гомолога: Одинарная <i>sec</i> -Butyl, <i>iso</i> - связь Propyl	
Дорамектин (нативный; в специфических условиях)	OH, H	OH	Один гомолог: Двойная связь 	
Селамектин (4'-O-дезолеандрозил-5-дезокси-5-дегидро-5-оксимин-22,23-дигидродорамектин) — дегликозилированный полусинтетический аналог дорамектина		Отсутствует ос- таток одной мо- лекулы олеанд- розы (гидроли- зована дисаха- ридная 1',4'-гли- казидная связь)	Один гомолог: 	Одинарная связь

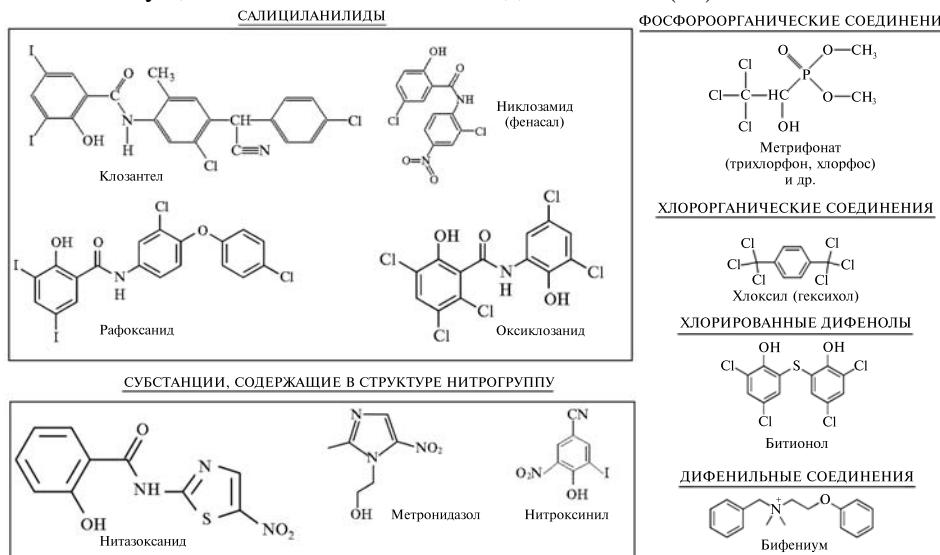
П р и м е ч а н и е. 1, 2 — атом водорода и соответствующие функциональные группы, 3 — углеводородные радикалы, 4 — химическая связь (у авермектина и его аналогов).

Последние три десятилетия ведутся работы по совершенствованию

авермектиновых субстанций. В практику внедрены ивермектин (1979 год) (42, 43), дорамектин (1993 год) (40), эприномектин (1998 год) (44), селамектин (2000 год) (40), ожидаются результаты других разработок (45, 46).

**Биологическая активность авермектинов.** Разнообразие свойств авермектинов (в дополнение к антгельминтной активности) вызывает интерес исследователей (47). Ивермектин блокирует PAK1-зависимый рост клеток доброкачественных и злокачественных новообразований (нейрофиброматоз II типа, карцинома яичника и др.) в результате инактивации p21-белок-зависимой киназы (PAK1) (48, 49). Недавно обнаружено ингибирование репликации вириуса желтой лихорадки (50) и спорогонии у *Plasmodium falciparum* и *Anopheles gambiae* ивермектином (51), а также установлен противотуберкулезный эффект авермектинов (52).

**Салициланилиды** и другие антгельминтные субстанции. Этот важный класс антгельминтиков открыли при поиске биоцидных свойств у фенольных соединений (фенолы, бифенолы, тиофенолы и др.), применявшимся в качестве антимикробных и фунгицидных средств (известный пример — карболовая кислота) (Lister J., 1867). Это были никлозамид (Hecht G. et al., 1960), трибромсалан (Boray J.C. et al., 1965), клиоксанид (Boray J.C. et al., 1965). В дальнейшем были разработаны более эффективные субстанции — оксиклозанид (Broome A.W. et al., 1966), клозантел (Janssen M.A.C. et al., 1973) и рафоксанид (Mrozik H. et al., 1969), имеющие важное значение в контроле trematodозов (53). Помимо названных основных классов антгельминтиков, получены многочисленные субстанции (10) разной химической природы, например гигромицин (аминоглизидный антибиотик и антгельминтик; продуцент — бактерия *Streptomyces hygroscopicus*) (54), и фосфороганические препараты (метрифонат, цитиоат и др.) (10), применение которых ограничено низкой эффективностью или существенными побочными действиями (14):



**Молекулярные механизмы действия.** Наличие большого ассортимента антгельминтиков обусловлено разнообразием хозяев, гельминтов, развитием их резистентности к применяемым препаратам и некоторыми другими факторами. Процессы, в которые вовлекается антгельминтная субстанция с момента попадания в организм пациента до оказания лечебного эффекта, можно объединить в две группы. К первой относятся физико-химические и химические взаимодействия субстанции с факторами среды (рН, температура, ферменты и др.) при перемещении к местонахождению гельминта в организме хозяина (рис. 1) с соответствую-

щими биохимическими и физиологическими последствиями. Например, возможны неферментативные и ферментативные изменения, как в случае дихлофоса, способного в водных растворах спонтанно превращаться в более активный дихлорвос, взаимодействующий с никотиновым ацетилхолиновым рецептором — НАХР (14), или нитазоксанида, который в плазме крови под влиянием ферментов быстро (~ 6 мин) модифицируется в активные метаболиты тизоксанид и глюкуронид тизоксанида, ингибирующие работу пируват:ферредоксин-оксидоредуктазы и, таким образом, нарушающие энергетический обмен у гельминта (55).

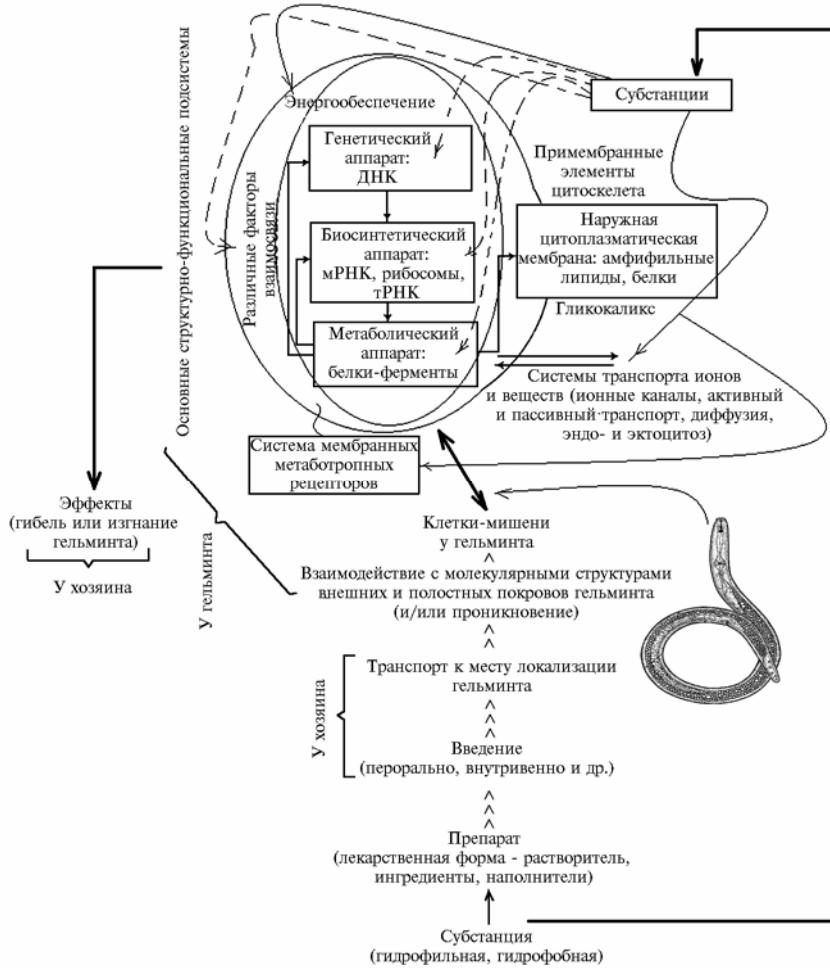


Рис. 1. Схема доставки антгельмнтной субстанции к гельминту в организме и взаимодействия с клеткой-мишенью.

Вторую группу составляют процессы, обеспечивающие транспорт антгельминтика к клеткам-мишеням через внешние покровы (кутикула, тегумент) или внутренние полости (ротовая, глоточная и кишечная) гельминта и собственно взаимодействие с этими клетками (см. рис. 1).

По характеру взаимодействия с клеткой-мишенью все антгельминтики можно разделить на быстродействующие (2-4 ч, нарушают работу ионотропных рецепторов) и медленнодействующие (1-4 сут, влияют на метаболические процессы) (56) (рис. 2). Представители первой группы действуют как агонисты (имидазолтиазолы, тетрагиропиrimидины, пиразинзохинолины, аминоацетонитрильные производные и др.) и антагонисты (фенотиазин, спироиндолы) НАХР, аллостерические модуляторы ГАМК<sub>A</sub>-

рецептора (ГАМК —  $\gamma$ -аминомасляная кислота) и глутаматзависимых хлоридных каналов (GluCl<sub>s</sub>) (16-членные макролиды — авермектины и мильбемицины), агонисты ГАМК-эргического рецептора (пиперазин), активаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -канала (празиквантель) и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимого  $\text{K}^+$ -канала SLO-1 (эмодепсид). Медленнодействующие лиганды  $\beta$ -тубулина (бензимидазолы) нарушают его полимеризацию и образование микротубулярного аппарата, что приводит к дегенеративным изменениям и другим метаболическим нарушениям в клетках кишки и в кутикуле нематоды. Другие препараты этой группы — субстанции, содержащие SH-группы (меларсомин); ингибиторы холинэстеразы, такие как карbamаты, фосфороганические соединения (метрифонат), дифенильные соединения (бифениум, нитрозоканат и амосканат); цикло- и липоксигеназы (например, диэтилкарбамазин, который нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и блокирует образования простагландинов у хозяина, что вызывает сужение капилляров и их непроходимость для микрофагией, усиливает фагоцитоз микрофагией стенкой сосудов, лимфоцитами и гранулоцитами, кроме того, его действие, по-видимому, связано с индуцибелной NO-синтазой); хитиназы (в частности, клозантел, который также имеет протонную ионофорную активность, синергичную с ингибированием хитиназы); пируват:ферредоксин-оксидоредуктазы (нитазоксанид) (56, 57).

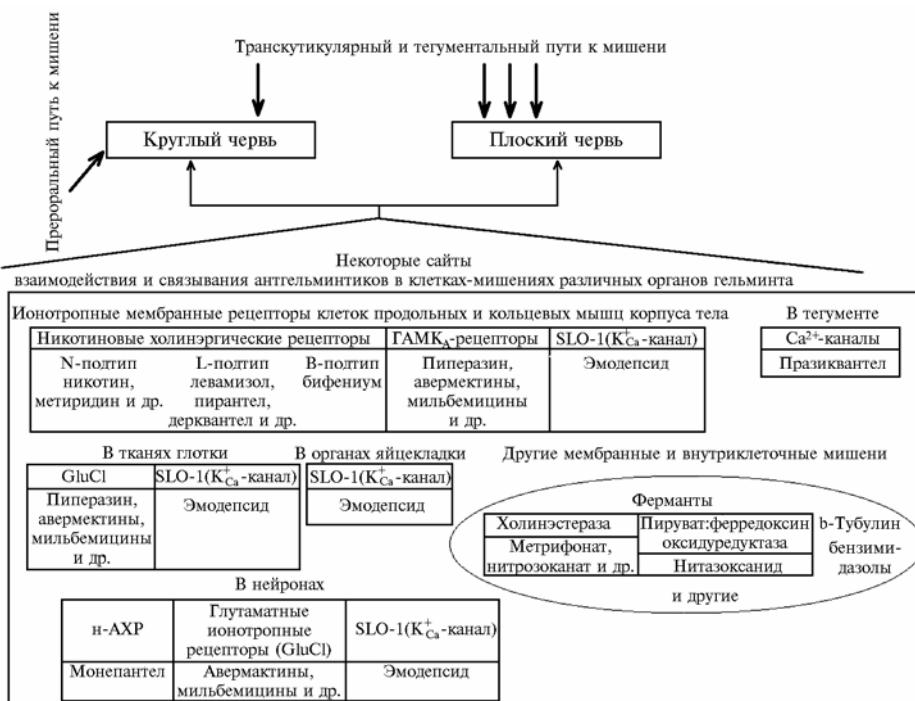


Рис. 2. Некоторые мишени и транспорт антгельминтных субстанций к ним (описание см. в тексте).

**Эффективность.** Экономичность химиопрофилактики и химиотерапии гельминтозов во многом определяется правильностью и целесообразностью проводимых мер во взаимосвязи с эффективностью антгельминтиков и с учетом цикла развития гельминта, особенностей хозяина и климата и т.д. Например, мебендазол, тиабендазол активны в отношении кишечных форм трихинеллы, однако эти препараты не действуют на их инкапсулированные формы (9, 57).

Сравнение эффективности антгельминтиков разных поколений показывает, что внедрение новых субстанций сопровождалось уменьшением

дозы, достигнув нижнего предела у авермектинов (58) (рис. 3).

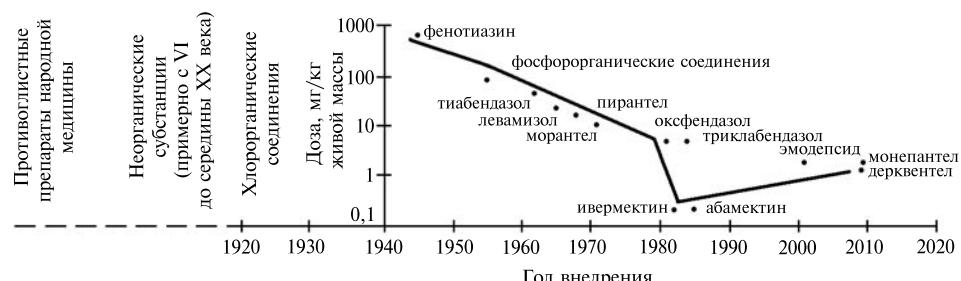


Рис. 3. Дозы важных антгельминтных субстанций, внедренных в разные годы (45) (с дополнениями и изменениями).

**Резистентность к антгельминтикам.** Интенсивное применение антгельминтиков не только сопровождается нежелательными биохимическими последствиями для пациента (отрицательные побочные эффекты), но и приводит к тому, что в популяции гельминтов появляются и закрепляются формы, устойчивые к биоцидным субстанциям. Это отмечал еще П. Эрлих в начале XX века, и в настоящее время повсеместно регистрируется резистентность к часто применяемым антгельминтным субстанциям (59-69).

Резистентность развивается в результате адаптации гельминта к действию антгельминтика. Взаимодействуя с мишенью, он инициирует каскад физико-химических и биохимических событий (помимо тех, что связаны с проявлением противогельминтной активности), которые затрагивают внутриклеточные эффекторы на различных уровнях (вплоть до генетического аппарата и его функциональной активности), вследствие чего, наряду с исходной мишенью, может появляться и воспроизводиться модифицированная (см. рис. 2). Снижение экспрессии белков рецептора в целом или его субъединиц (агонисты nAChR), повышенная экспрессия Р-гликопroteина (60) и белков множественной резистентности (аллостерические модуляторы GluCl), однонуклеотидный полиморфизм (лиганды β-тубулина) играют важную роль в развитии резистентности (56, 67). В частности, на нематодах *Caenorhabditis elegans* экспериментально показано, что одновременная мутация генов *avr-14*, *avr-15* и *glc-1*, кодирующих α-субъединицы GluCl, служит причиной значительной устойчивости к ивермектину вследствие уменьшения аффинности субстанции к хлорид-ионному каналу. Напротив, мутация любых двух генов, которые кодируют белки, участвующие в образовании этого канала, не вызывает резистентности или она незначительна (68).

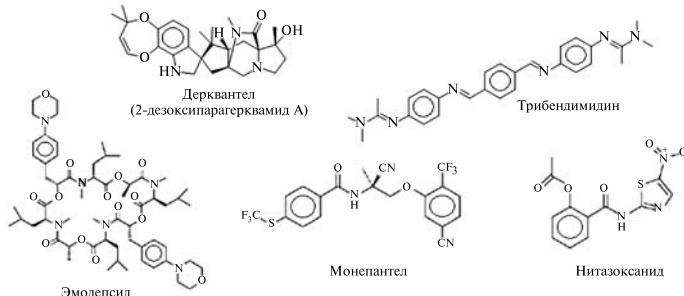
Появление устойчивости может быть ускорено при неправильном применении антгельминтиков (58-61) (табл. 2).

**Современные антигельминтные субстанции.** Формирование устойчивости у патогенов стимулирует поиск новых антгельминтных средств с альтернативным и/или характерным для уже существующих субстанций (но более эффективным) механизмом действия (70-72). Так, в 2000-2010 годах появились эмодепсид, монепантел, дерквентел (ветеринарная медицина), а также трибендимидин и нитазоксанид (медицина) (см. табл. 2).

Эмодепсид представляет собой N-метилпроизводное 24-членного циклооктадепептида — продукта ферментации гриба *Mycelia sterilia*, впервые выделенного в 1990 году японскими специалистами из микрофлоры листьев камелии японской (74). Он эффективен против нематод в желудочно-кишечном тракте и легких и микрофилярий, которые устойчивы к бензимидазолам, 16-членным макролидам и холинэргическим агонистам, входит в состав недавно созданных препаратов, рекомендуемых для

лечения нематодозов кошек и собак (75-77).

Структурные формулы субстанций, разработанных в 2000-2010 годах:



## 2. Некоторые важнейшие субстанции для лечения гельминтозов животных и человека

Группа патогенов (патология)	Препарат, класс антгельминтиков
Кишечные нематоды	Н е м а т о д о з ы Авермектины и мильбемицины, моненпантел <sup>a</sup> , эмодепсид <sup>a</sup> , трибензимидин <sup>a</sup> , дерквантел <sup>a</sup> , бензимидазолы, морантел, пирантел, левамизол, клозантел (и галогенированные салициланилиды), пиперазин
Тканевые нематоды (филяриозы)	Дизтилкарбамазин, сурарин, ивермектин
Печеночные сосальщики (фасциолезы)	Триклабендазол (против всех форм), празиквантель, клорсулон, клозантел (и галогенированные салициланилиды), оксиклокозанид, албендазол (против половозрелых форм)
Кровяные сосальщики (шистосомозы)	Антимонаты, метрифонат, оксамнихин, празиквантель
Легочные и кишечные сосальщики	Празиквантель, триклабендазол, никлозамид (альтернативный), албендазол (альтернативный)
Ц е с т о д о з ы	
Ленточные черви	Бензимидазолы, празиквантель, никлозамид

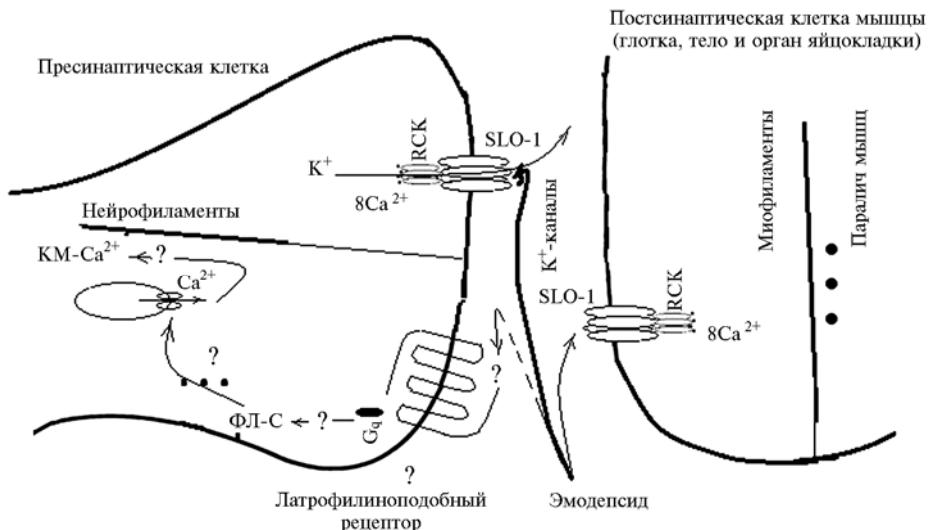
П р и м е ч а н и е. Верхними индексами<sup>(a)</sup> отмечены субстанции, разработанные в 2000-2010 годах.

Эффективность и спектр действия субстанций, применяемых для дегельминтизации, зависит от многих факторов: вида хозяина (включая человека) и гельмinta (их анатомо-гистологические и физиолого-биохимические свойства, например наличие тегумента, температура тела и органа, индивидуальные различия); жизненного цикла био- и геогельмinta (локализации патогена в организме хозяев (промежуточного и конечного); места хозяина в пищевой цепочке экосистемы, особенностей его питания и обитания (климатические условия, образ жизни и т.д.) (73, 124); биодоступности, физико-химических характеристик антгельминтика и особенностей его взаимодействия с мишенью (рецепторы, ферменты и другие эндогенные метаболиты и клеточные элементы) и др., что учитывается (или должно учитываться) в протоколе успешной антгельминтной терапии.

Эмодепсид угнетает работу мышц глотки, тела и органов, участвующих в яйцекладке, вследствие увеличения проводимости  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых  $\text{K}^+$ -каналов (SLO1) в пре- (по-видимому, в большей мере) и постсинаптических клетках нейромышечного сплетения у нематоды (78) (рис. 4). Однако последовательность событий при этом требует дальнейшего уточнения. Предполагают также (79), что, кроме описанного, незначительную роль играет медленнодействующий сигнальный механизм (с участием латрофилиноподобного рецептора пресинапса и  $\text{G}_q$ -белка) (78, 79).

Моненпантел ( $S$ -энантиомер, синтетический продукт, открыт в 2008, допущен к применению в 2010 году) относится к так называемым амино-ацетонитрильным производным (AAP, amino-acetonitrile derivatives — AADs) (80). Наиболее активный метаболит — сульфон моненпантела (81, 82), обладает широким спектром действия против желудочно-кишечных гельминтов в личиночной и половозрелой стадии, резистентных к обычным антгельминтикам, эффективен в низких дозах (2,5-3,5 мг/кг) (83). Взаимодействие моненпантела с нематодоспецифичным НАХР НсО-MPTL-1 приводит к нарушению работы этого рецептора и параличу мышц гельмinta (84, 85). Дерквантел — полусинтетическое производное парагеркамида А, обнаруженного среди природных спироиндолов, продуцируемых плесневым грибом *Penicillium paraherquei* (86, 87). Дерквантел ингибитирует НАХР (88), имеет широкий спектр противогельминтного действия и применяется в смеси с абамектином для лечения и контроля различных нематодозов

желудочно-кишечного тракта (в том числе при устойчивости гельминтов к другим препаратам), что указывает на перспективность поиска антгельминтных субстанций среди подобных соединений.



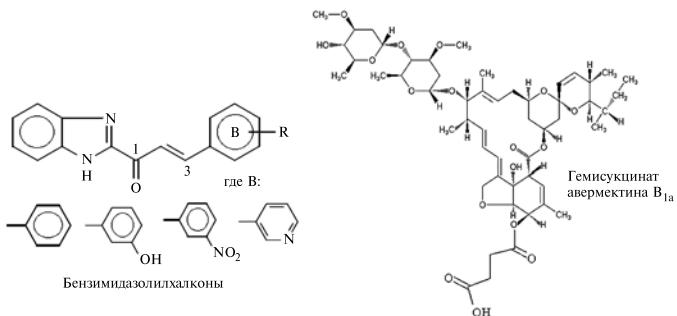
**Рис. 4. Схема действия эмодепсида:** КМ- $\text{Ca}^{2+}$  —  $\text{Ca}^{2+}$ -связывающий белок кальмодулин, SLO1 —  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемые  $\text{K}^+$ -каналы, RCK — домен, регулирующий  $\text{K}^+$ -проводимость (regulated conductance of  $\text{K}^+$ ), G<sub>q</sub> — G-белок, передающий внеклеточный сигнал от мембранныго рецептора C (ФЛ-С), что приводит к ее активации (описание см. в тексте).

Трибендимидин представляет собой аминофенилдимидиновое производное амидантела, впервые синтезирован в 1980 году в Китае (89) и внедрен там в медицинскую практику в 2004 году (90-92), проявляет противонематодный эффект. Трибендимидин относится к L-подтипу агонистов nAChR с таким же механизмом действия, как у левамизола и пирантела, поэтому при устойчивости к левамизолу его не назначают. Однако разработчики предлагают применять трибендимидин взамен бензимидазолов или в смеси с ними при наличии резистентности к последним (93).

Из антгельминтных препаратов, полученных за последнее десятилетие, следует отметить нитазоксанид (55, 94) — производное салициловой кислоты, у которого, в отличие от салициланилидов, ее остаток связан через амидную связь с нитротиазольным фрагментом. Как уже упоминалось, активные метаболиты нитазоксанида ингибируют пируват:ферредоксин-оксидоредуктазу (95). Он обладает антипротозойным, антгельминтным и антибактериальным действием, используется в медицине (11). По эффективности нитазоксанид уступает бензимидазолам, но его целесообразно применять против устойчивых к ним форм (94).

Продолжаются работы по химической модификации известных субстанций. В частности, получены производные бензимидазола — бензимидазолил-халконы (халконы — flavonoids с раскрытым пирановым кольцом) (96), а также 5-O-сукциниловермектин и препарат гемакс на его основе (97-99). С 2005 года по инициативе и при непосредственном участии автора статьи в сотрудничестве с учеными РОО Центр научно-инженерных проблем (г. Москва), Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина, Института органической химии РАН им. Н.Д. Зелинского (г. Москва), Ярославского государственного технического университета, Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Института проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН (г. Москва) осуществляется целенаправленный поиск новых оригинальных антгельминтных субстанций. Цель подобных так называ-

мых горизонтальных разработок заключается в получении аналогов с улучшенными физико-химическими и фармакологическими характеристиками (например, снижение остаточных количеств в молоке после применения препаратов в период лактации и т.п.). Эти производные бензимидазола и авермектина имеют следующие структурные формулы:

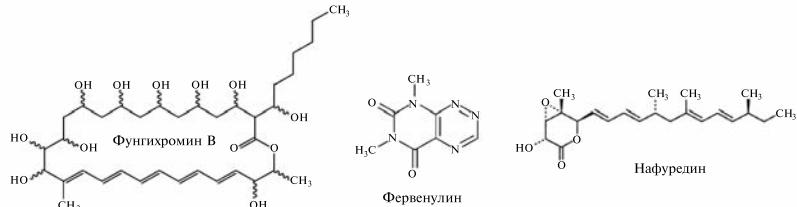


**Альтернативные методы контроля гельминтозов и перспективы.** В качестве альтернативных подходов при контроле гельминтозов у животных следует рассматривать биологические методы очистки пастбищ (нематофаговый гриб *Duddingtonia flagrans*) (100), водоемов (аскомицет *Caryospora callicarpa* YMFI.01026) (101), желудочно-кишечного тракта (нематофаговый гриб *Pochonia chlamydosporia*) (102) от яиц гельминтов, укрепление иммунной системы (103), селекцию устойчивых к гельминтам пород и линий. В связи с обнаружением в системе врожденного и адаптивного иммунитета млекопитающих так называемых образраспознающих клеточных рецепторов (pattern recognition receptors — PRR), которые способны специфически взаимодействовать с антигенами круглых и плоских червей, появились перспективы для разработки вакцин на основе тканей резистентных гельминтов (104). Лечение филяриоза с применением средств против бактерии *Wolbachia pipiensis* (цитоплазматический симбионт нематод) (105), например антибиотиков тетрациклической группы — доксициклина (106) и др., также может стать одним из направлений профилактики и лечения гельминтозов (107). Следует отметить, что эндосимбионты обнаружены у более чем 90 % исследованных нематод (56, 108).

Перспективным представляется поиск синтетических антгельминтных субстанций в ряду производных условно родоначальных углеводородов бензола, индена, нафталина, 1Н-цикlopента[а]-нафталина и фенантрена на основе варьирования структуры от полностью ненасыщенных до насыщенных форм, в том числе гетероциклических, содержащих атомы N, O, S, различные заместители и функциональные группы. Примером служат классические антгельминтики бифенил, бифениум и открытые недавно субстанции монепантел и трибендимидин, содержащие соответственно два и три остатка бензола, а также природное соединение фервенулин (его ядро условно можно представить как гетероцикл, полученный при гипотетической замене пяти атомов углерода на азот в составе нафталина) с противогельминтным эффектом (109).

Безусловно, важным остается скрининг среди метаболитов наземных и морских организмов, в основном бактерий, грибов, растений, но, возможно, и ядовитых животных (токсины паука или буфотоксин жабы, обладающий кардиотонической активностью), а также полусинтетических и синтетических аналогов таких соединений. Они могут иметь различную химическую природу: моно- и полициклические (конденсированные и не-конденсированные) ароматические (например, полигидрофенолы — растительные танины) и гетероциклические (например, фервенулин) со-

единения, флавоноиды, лактоны, алкалоиды, терпеноиды, пептиды и др. В последнее время опубликованы многочисленные статьи о получении подобных веществ с антгельминтными свойствами: фунгихромина В (28-членный полиеновый макролид, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces albogriseolus* HA10002, эффективен против клубеньковых нематод) (110), фервенулина (109), нафуредина (продуцент — *Aspergillus niger* FT-0554) (111), бактериального белка СгуБВ (*Bacillus thuringiensis*) (112), цистеиновых протеиназ ананаса, папайи, других растений (113), алкалоидов морской мшанки (114), иных субстанций (115):



Представляет интерес обнаружение антгельминтных свойств у некоторых кардиотонических стероидов (природные карденолиды и буфадиенолиды, а также синтетические 14 $\beta$ -гидроксипроизводные эстрогенов), например асперозид из коры стебля растения *Streblus asper* (116) и синтетический 14-метокси-18-метил-эстрон (117). Известно, что положительное инотропное действие кардиотонических стероидов связано с ингибированием мембранный Na,K-АТФазы (118), недавно у них обнаружен противоопухолевый эффект (119). В то же время описана модуляция активности ГАМК<sub>A</sub>-рецептора нейростероидами (120). Поэтому механизм антгельминтного действия этих соединений (через угнетения Na,K-АТФазы или иным образом) еще предстоит выяснить.

Гипотетически привлекательными представляются разнообразные насыщенные и ненасыщенные производные цис-гидридана, в том числе условно гетероциклические аналоги (например, типа бензимидазола). Это полностью гидрированный инден, CD-фрагмент агликонов сердечных стероидов; дивалентный остаток цис-1-оксагидринде-4,5, входящий в состав 16-членных макролидных антгельминтиков; BC фрагмент 1Н-цикlopента[а]-нафтилина (в частности, сантонин, содержащий конденсированное 5-членное лактонное кольцо, см. резюме). В этой связи перспективными могут быть также 8,14-секостероиды (аналоги секодикетона Торгова) (121) и 9,10-секостероиды — соединения, подобные к витамину D<sub>2</sub> без алкильной группы при C(17) (122).

Антгельминтный эффект обнаружен и у других классов синтетических стероидных соединений (данные будут опубликованы в соответствующих патентах).

Разработка новой субстанции, будь-то конструирование нового соединения или выявление свойств у известных, — трудоемкий и дорогостоящий процесс. Применение диверсификационного (разнотипные соединения) и сфокусированного (родственные соединения) скринингов, компьютерной оценки антгельминтной активности *in silico* (123), химико-генетические исследования на малых модельных животных (нематода *C. elegans* и др.) призваны ускорять внедрение новых субстанций (56). Углубление знаний по молекулярным механизмам действия антгельминтиков и развитию резистентности будут способствовать лучшему планированию мероприятий по контролю гельминтозов.

Таким образом, центральное место в борьбе с гельминтозами занимает химиотерапия. Развитие резистентности возбудителей к известным антгельминтным субстанциям требует их постоянного обновления. По нашему мнению, основанному на систематизации известных субстанций по

химической структуре, перспективным может быть целенаправленный поиск в ряду производных условно родоначальных углеводородов — бензола, индена, нафтилина, 1Н-цикlopента[а]-нафтилина и фенантрена на основе варьирования структуры от полностью ненасыщенных до насыщенных форм, в том числе их гетероциклических аналогов, содержащих азот, кислород, серу, различные заместители и функциональные группы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Краснопольская И. Схватка с паразитами. «Детская болезнь» бьет по кошельку государства. Интервью главного государственного санитарного врача РФ, академика РАМН Г. Онищенко. Российская газета, № 3359 от 03.12.2003.
2. Марушко Ю.В., Грачева М.Г. Современное состояние проблемы гельминтозов у детей. Вопросы диагностики и лечения. Современная педиатрия, 2012, 3(43): 21-26.
3. Díez-Morondo C., Sánchez-Andrade R., Ibáñez P., Suárez J.L., Francisco I. et al. A case-control study to analyze the influence of the environment in human sensitization against helminth parasitic antigens. Rev. Ibero-Latinoam. Parasitol., 2010, 69(1): 38-44.
4. Бирюков С.А., Лемехов П.А. Экономический ущерб при парамфистоматозе крупного рогатого скота. Молочнохозяйственный вестник, 2011, 3: 14-16.
5. Integrated management of fruit crops and forest nematodes /E.A. Ciancio, K.G. Mukerji (eds.). Springer, 2009; ISBN 978-1-4416-062-5.
6. Крючкова Е.Н., Петров Ю.Ф., Шахбизев Х.Х. Гельминтофауна у домашних и диких плотоядных животных в европейской части Российской Федерации. Ветеринария Кубани, 2011, 5: 7-8.
7. Карсаков Н.Т., Атаев А.М., Зубаирова М.М., Насирханова З.Ш. Распространение гельминтозов домашних и диких жвачных в Дагестане. Российский паразитологический журнал, 2008, 3: 56-59.
8. Фаталиев Г.Г., Елчуков М.Ш., Ибрагимова Р.Ш. Влияние местообитания на гельминтофауну диких и домашних плотоядных животных южного склона Большого Кавказа ([http://www.rusnauka.com/3\\_ANR\\_2013/Biologia/6\\_126906.doc.htm](http://www.rusnauka.com/3_ANR_2013/Biologia/6_126906.doc.htm)).
9. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12<sup>th</sup> ed. /L. Brunton, B. Chabner, B. Knollman (eds.). McGraw-Hill, 2011, ISBN 0071624422.
10. Архипов И.А. Антгельминтики: фармакология и применение. М., 2009.
11. Plumb D.C. Plumb's veterinary drug handbook. 6<sup>th</sup> ed. Verlag/Jahr, Wiley & Sons, 2008, ISBN 978-0-8138-1097-3.
12. Antiparasitic and antibacterial drug discovery /P.M. Selzer (ed.). Wiley-VCH, 2009, ISBN 978-3-527-32327-2.
13. Мирский М.Б. Медицина и хирургия Древней Руси. Proc. of The First International conference «Traditional medicine and materia medica in medieval manuscripts» /F. Alakbarli (ed.). Baku, 2006 (<http://aamh.az/index.files/13.htm>).
14. Encyclopedia of parasitology. 3rd ed. /H. Mehlhorn (ed.). Springer, 2008.
15. Alakbarli F. Medica manuscripts of Azerbaijan. Baku, HAF, 2006: 3 (<http://www.alakbarli.aamh.az/index.files/57.htm>).
16. Proc. of The First International conference «Traditional medicine and materia medica in medieval manuscripts» (June 12-14, 2006, Baku, Azerbaijan) /F. Alakbarli (ed.). UNESCO, Paris/Baku, 2006 (<http://aamh.az/index.files/13.htm>).
17. Гиппократ. Сочинения. Пер. В.И. Руднева, комм. В.П. Карпова. Кн. 1. М., 1994.
18. Блинова К.Ф., Яковлев Г.П. Ботанико-фармакогностический словарь. М., 1990, ISBN 5-06-000085-0.
19. Ибн Сина. Каноны врачебной науки. Т. 1-5. Ташкент, 1956-1960 (<http://www.erlib.com>).
20. Greenwood D. Antimicrobial drugs: chronicle of a twentieth century medical triumph. N.Y., Oxford University Press Inc., 2008: 30.
21. Энциклопедический словарь Ф.А. Брокгауза и И.А. Ефроня (<http://www.vehi.net/brokgauz/>).
22. Woodward R.B., Yates P. The structure of the α- and β-metasantonins. J. Am. Chem. Soc., 1963, 85(5): 553-557.
23. Кьюсов И.А. Полный справочник лекарственных растений. М., 2005.
24. Lloyd J.U., Lloyd C.G. History of the vegetable drugs of the U.S.P. Cincinnati, 1911 ([http://www.swsbm.com/ManualsOther/USP\\_Drug\\_History\\_Lloyd.pdf](http://www.swsbm.com/ManualsOther/USP_Drug_History_Lloyd.pdf)).
25. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. 3-е изд. М., 2009: 20-33.
26. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пос. для врачей. Т. 1. М., 2004: 334.
27. Работа по ликвидации глобальных последствий «забытых» тропических болезней. Первый доклад ВОЗ по «забытым» тропическим болезням. WHO/HTM/NTD, 2010, 2: 15.
28. Riethmiller S. Erlich, Bertheim, and atoxyl: the origins of modern chemotherapy. Bull. Hist. Chem., 1999, 23(1): 28-33.
29. Ozeretskovskaya N.N. Human opisthorchiasis in the USSR. [http://whqlibdoc.who.int/hq/prewholis/INT.PAR.SG\\_INF\\_80.7.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/prewholis/INT.PAR.SG_INF_80.7.pdf)
30. Акрамовский М.Н., Егорова Ю.Г., Башкирцева Е.В. Испытание препара-

- тов мышьяка при мониезиозе ягнят. Ветеринария, 1957, 4: 43-44.
31. Арабханов Б.Г. Испытание эффективности медного купороса при мониезиозах буйволов в Азербайджане. Мат. науч. конф. ВОГ. М., 1974, вып. 26: 15-20.
  32. Rawlings C.A., McCall J.W. Melarsomine: A new heartworm adulticide. Compendium on continuing education for the practicing veterinarian, 1996, 18: 373-379.
  33. Жоробекова Ш.Ж., Токимбетов М.Т., Аймухамедова М.Б. и др. Пектинат альбендазола и меди (II), обладающий антигельминтной активностью. Патент С 08 С 37/06; А 61 К 31/70. Опубл. 29.02.2008. Бюл. № 2 (КГ).
  34. Swales W.E. Tests of phenothiazine as anthelmintic. Can. J. Comp. Med., 1939, 3(7): 188-194.
  35. Davies M.T., Forrest J., Hartley F., Petrov V. Piperazine adipate: a new anthelmintic agent. J. Pharm. Pharmacol., 1954, 6(1): 707-710.
  36. Campbell W.C. Benzimidazoles: veterinary uses. Parasitology Today, 1990, 6(4): 130-133.
  37. Thienpont D., Vanparijs O.F.J., Raeymaekers A.H.M. et al. A new, potent broad spectrum anthelmintic tetramisole. Nature, 1966, 209: 1084-1086.
  38. Austin W.C., Courtney W., Danilewicz J.C. et al. Pyrantel tartrate, a new anthelmintic effective against infections of domestic animals. Nature, 1966, 212(6): 1273-1274.
  39. Seubert J., Pohlke R., Loeblich F. Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against schistosomes and cestodes. Experientia, 1977, 33: 1036-1037.
  40. Campbell W.C. History of avermectin and ivermectin, with notes on the history of other macrocyclic lactone antiparasitic agents. Curr. Pharm. Biotechnol., 2012, 13(6): 853-865.
  41. Macrolide antibiotics. Chemistry, biology and practice. 2<sup>nd</sup> ed. /S. Omura (ed.). N.Y., Elsevier Sci., 2002.
  42. Omura S. Ivermectin: 25 years and still going strong. Int. J. of Antimicrob. Agents, 2008, 31(2): 91-98.
  43. Crumpl A., Omura S. Ivermectin, «Wonder drug» from Japan: the human use perspective. Proc. Jpn. Acad., Ser., 2011, B 87(2): 13-28.
  44. Mrozik H., Eskola Ph., Arison P. et al. 2-Deoxy-4"-aminoavermectins with potent broad spectrum antiparasitic activities. Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5: 2435-2440.
  45. Pittner T., Cassayre J., Huter O. et al. New ventures in the chemistry of avermectins. Bioorg. Med. Chem., 2009, 17: 4085-4095.
  46. Заварзин И.В., Джрафов М.Х., Колобов А.В., Чернобурова Е.И., Бобова Т.А. 5-О-Производные авермектина, способ их получения и антипаразитарные средства на их основе. Патент РФ № 2472801. Приоритет 11.05.2011. Опубл. 20.01.2013. Бюл. № 2.
  47. Lynch T., Lynch J.W. Molecular mechanisms of Cys-loop ion channel receptor modulation by ivermectin. Front. Mol. Neurosci., 2012, 5(article 60): 1-11.
  48. Hashimoto H., Messerli S. M., Sudo T., Maruta H. Ivermectin inactivates the kinase PAK1 and blocks the PAK1-dependent growth of human ovarian cancer and NF2 tumor cell lines. Drug Discov. Ther., 2009, 3(6): 243-246.
  49. Мосин В.А., Дриняев В.А., Кохоз Ю.М. и др. Средство, усиливающее противоопухолевую активность химиопрепаратов, и способ лечения онкологических заболеваний. Патент РФ № 2250775. Опубл. 27.04.2005.
  50. Mastrangelo E., Pezzutto M., De Burghgraeve T., Kaptein S., Pastorino B., Dallmeier K., De Lamballerie X., Neyts J., Hanson A.M., Frick D.N., Bolognesi M., Milani M. Ivermectin is a potent inhibitor of flavivirus replication specifically targeting NS3 helicase activity: new prospects for an old drug. J. Antimicrob. Chemother., 2012, 67(8): 1884-1894.
  51. Kobylinski K.C., Foy B.D., Richardson J.H. Ivermectin inhibits the sporogony of *Plasmodium falciparum* in *Anopheles gambiae*. Malaria Journal, 2012, 11: 381.
  52. Lim L.E., Vilchez C., Ng C., Jacobs W.R. Jr., Ramon-Garcia S., Thompson C.J. Anthelmintic avermectins kill *Mycobacterium tuberculosis*, including multidrug resistant clinical strains. Antimicrob. Agents Chemother., 2013, 57(2): 1040-1046.
  53. Approaches to design and synthesis of antiparasitic drugs /S. Sharma, N. Anand (eds.). Elsevier, 1997: 239-257.
  54. Griffin S.A., Chamberlain C.C. Value of hygromycin B as an antibiotic and as an anthelmintic for swine. J. Animal Sci., 95(18): 1161-1166.
  55. Speich B., Ame S.M., Ali S.M., Alles R., Hattendorf J., Utzinger J., Albonico M., Keiser J. Efficacy and safety of Nitazoxanide, Albendazole, and Nitazoxanide-Albendazole against *Trichuris trichiura* infection: A randomized controlled trial. PLoS Negl. Trop. Diseases, 2012, 6(6): e1685.
  56. Parasitic helminths. Targets, screens, drugs and vaccines /C.R. Caffrey (ed.). Wiley-VCH, 2012, ISBN 978-3-527-33059-1.
  57. Martin R.J. Modes of action of anthelmintic drugs. Vet. J., 1997, 154: 11-34.
  58. Waller P.J. From discovery to development: current industry perspectives for development of novel methods of helminth control in livestock. Vet. Parasitol., 2006, 139(1): 1-14.
  59. Prichard R.K. Ivermectin resistance and overview of the consortium for anthelmintic resistance SNPs. Expert Opin. Drug Discov., 2007, 2: 41-52.
  60. Bourguinat C., Keller K., Blagburn B., Schenker R., Geary T.G., Prichard R.K. Correlation between loss of efficacy of macrocyclic lactone heartworm anthel-

- mintics and P-glycoprotein genotype. *Vet. Parasitol.*, 2011, 176: 374-381.
61. European strategic action plan on antibiotic resistance. Reg. Com. for Europe. 61<sup>st</sup> session. Baku, 2011 ([http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/147734/wd14E\\_AntibioticResistance\\_111380.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/147734/wd14E_AntibioticResistance_111380.pdf)).
  62. Geerts S., Gryseels B. Drug resistance in human helminths: Current situation and lessons from livestock. *Clinic. Microb. Rev.*, 2000, 13(2): 207-222.
  63. Beech R.N., Skuce P., Bartley D.J., Martin R.J., Prichard R.K., Gilleard J.S. Anthelmintic resistance: markers for resistance, or susceptibility. *Parasitology*, 2011, 138(2): 160-174.
  64. Torres-Acosta J.F., Mendoza de Gives P., Aguilar-Caballero A.J., Cuellar-Ordaz J.A. Anthelmintic resistance in sheep farms: update of the situation in the American continent. *Vet. Parasitol.*, 2012, 189(1): 89-96.
  65. Gasbarre L.C., Smith L.L., Lichtenfels J.R., Pilitt P.A. The identification of cattle nematode parasites resistant to multiple classes of anthelmintics in a commercial cattle population in the US. *Vet. Parasitol.*, 2009, 166: 281-285.
  66. Good B., Hanrahan J.P., De Waal D.T., Patten T., Kinsella A., Lynch C.O. Anthelmintic-resistant nematodes in Irish commercial sheep flocks — the state of play. *Irish Vet. J.*, 2012, 65(1): 21. doi: 10.1186/2046-0481-65-21.
  67. Holden-Dye L., Walker R.J. Anthelmintic drugs. *WormBook*, 2007 (<http://www.wormbook.org>).
  68. Dent J.A., Smith Mc.M., Vassilatis D.K., Avery L. The genetics of ivermectin resistance in *Caenorhabditis elegans*. *PNAS USA*, 2000, 97(6): 2674-2679.
  69. Jovanović S., Šavić M., Živković D. Genetic variation in disease resistance among farm animals. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 2009, 25(5-6): 339-347.
  70. Von Samson-Himmelstjerna G., Prichard R.K., Wolstenholme A.J. Anthelmintic resistance as a guide to the discovery of new drugs? In: *Antiparasitic and antibacterial drug discovery: from molecular targets to drug candidates* /P.M. Selzer (ed.). WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2009, ISBN 978-3-527-32327-2: 17-32.
  71. Elsheikha H., Rauch C. Redefining the limits of biochemistry in multidrug resistant nematodes: Implications for future drug development. *J. Vet. Sci. Technol.*, 2012, 3: 6.
  72. Patil P.N. Discoveries in pharmacological sciences. World Scientific Pub. Co., Inc., 2012, ISBN 9814355070.
  73. Reynecke D.P., Waghorn T.S., Oliver A.M., Miller C.M., Vlassoff A., Leathwick D.M. Dynamics of the free-living stages of sheep intestinal parasites on pasture in the North Island of New Zealand. 2. Weather variables associated with development. *N.-Z. Vet. J.*, 2011, 59(6): 287-292.
  74. Harder A., Von Samson-Himmelstjerna G. Cyclooctadepsipeptides — a new class of anthelmintically active compounds. *Parasitol. Res.*, 2002, 88(6): 481-488.
  75. Бах Т., Тенцлер Я. Предотвращение вертикальных инфекций, вызываемых эндо-паразитами. Патент РФ № 2405565. Опубл. 2010. Бюл. № 34.
  76. Архипов И.А., Зубов А.В., Абрамов В.Е., Тиханова Н.В. Распространение гельминтозов кошек в России и их терапия с применением антигельминтного лекарственного средства Профендер® производства фирмы «Bayer HealthCare AG», Германия. Мат. II Сочинского ветеринарного фестиваля. Сочи, 2007: 6-11.
  77. Kruedewagen E.M., Schimmelman A. Concomitant simultaneous and consecutive treatment of imidacloprid/moxidectin spot-on with emodepside/praziquantel tablets in adult dogs. *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.*, 2011, 9(3): 290-299.
  78. Holden-Dye L., Crisford A., Welz C., Von Samson-Himmelstjerna G., Walker R.J., O'Connor V. Worms take to the slo lane: a perspective on the mode of action of emodepside. *Invert. Neurosci.*, 2012, 12: 29-36.
  79. Martin R.J., Buxton S.K., Neveu C., Charvet C.L., Robertson A.P. Emodepside and SLO-1 potassium channels: A review. *Exper. Parasitol.*, 2012, 132(1): 40-46.
  80. Kaminsky R., Ducray P., Jung M. et al. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature*, 2008, 452: 176-180.
  81. Karadzovska D., Seewald W., Browning A., Smal M., Bouvier J., Giraudel J.M. Pharmacokinetics of monepantel and its sulfone metabolite, monepantel sulfone, after intravenous and oral administration in sheep. *J. Vet. Pharmacol. Ther.*, 2009, 32(4): 359-367.
  82. Stuchlíková L., Jirásko R., Vokřál I., Lamka J., Špulák M., Holčapek M., Szotáková B., Bártíková H., Pour M., Skálová L. Investigation of the metabolism of monepantel in ovine hepatocytes by UHPLC/MS/MS. *Analyt. Bioanalyt. Chem.*, 2013, 405(5): 1705-1712.
  83. Baker K.E., George S.D., Stein P.A. et al. Efficacy of monepantel and anthelmintic combinations against multiple-resistant *Haemonchus contortus* in sheep, including characterisation of the nematode isolate. *Vet. Parasitol.*, 2012, 186: 513-517.
  84. Epe C., Kaminsky R. New advancement in anthelmintic drugs in veterinary medicine. *Trends. Parasitol.*, 2013, 29(3): 129-134;
  85. Rufener L., Baur R., Kaminsky R., Mäser P., Sigel E. Monepantel allosterically activates DEG-3/DES-2 channels of the gastrointestinal nematode *Haemonchus contortus*. *Mol. Pharm.*, 2010, 78(5): 895-902.
  86. Little P.R., Hodges A., Maeder S.J., Wirtherle N.C., Nicholas D.R., Cox G.G., Conder G.A. Efficacy of a combination oral formulation of derquantel-

- abamectin against the adult and larval stages of nematodes in sheep, including anthelmintic-resistant strains. *Vet. Parasitol.*, 2011, 181(2-4): 180-193.
87. Finefield J.M., Frisvad J.C., Sherman D.H., Williams R.M. Fungal origins of the bicyclo[2.2.2]diazaoctane ring system of prenylated indole alkaloids. *J. Nat. Prod.*, 2012, 75(4): 812-833.
  88. Kaminsky R., Bapst B., Stein P.A. et al. Differences in efficacy of monepantel, derquantel and abamectin against multi-resistant nematodes in sheep. *Parasitol. Res.*, 2011, 109: 19-23.
  89. Xiao S.H., Hui-Ming W., Tanner M., Utzinger J., Chong W. Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China. *Acta Trop.*, 2005, 94(1): 1-14.
  90. Keiser J., Shu-Hua X., Chollet J., Tanner M., Utzinger J. Evaluation of the in vivo activity of Tribendimidine against *Schistosoma mansoni*, *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis*, and *Opisthorchis viverrini*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2007, 51(3): 1096-1098.
  91. Keiser J., Thiemann K., Endriss Y., Utzinger J. Strongyloides ratti: in vitro and in vivo activity of tribendimidine. *PLoS Negl. Trop. Diseases*, 2008, 2(1): e136.
  92. Yuan G., Xu J., Qu T., Wang B., Zhang R., Wei C., Guo R. Metabolism and disposition of tribendimidine and its metabolites in healthy Chinese volunteers. *Drugs R. D.*, 2010, 10(2): 83-90.
  93. Hu Y., Xiao S.-H., Aroian R.V. The new anthelmintic tribendimidine is an L-type (levamisole and pyrantel) nicotinic acetylcholine receptor agonist. *PLoS Negl. Trop. Diseases*, 2009, 3(8): e1499.
  94. Broekhuysen J., Stockis A., Lins R.L., De Graeve J., Rossignol J.F. Nitazoxanide pharmacokinetics and metabolism in man. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2000, 38: 387-394.
  95. Halsey J.L. Current approaches to the treatment of gastrointestinal infections: focus on nitazoxanide. *Clinical Medicine: Therapeutics*, 2009, 1: 263-275.
  96. Ouattara M., Sissouma D., Kone M.W., Menan H.E., Toure S.A., Ouattara L. Synthesis and anthelmintic activity of some hybrid benzimidazolyl-chalcone derivatives. *Trop. J. Pharm. Res.*, 2011, 6(6): 767-775.
  97. Dzhafarov M.Kh., Mirzaev M.N., Urazayev D.N., Maksimov V.I. Antiparasitic activity of adermectin and compounds of a steroid nature. *Russian Agricultural Sciences*, 2010, 36, 2: 130-132.
  98. Джафаров М.Х., Заварзин И.В., Мирзаев М.Н. Девришова З.А., Юспов Ю.А. Эффективность препарата гемакс при стронгилиозах овец. Сельскохозяйственная биология, 2012, 2: 96-101.
  99. Заварзин И.В., Джафаров М.Х., Колобов А.В., Чернобурова Е.И., Бобова Т.А. 5-О-Производные авермектина, способ их получения и антипаразитарные средства на их основе. Патент РФ № 2472801. Приоритет 11.05.2011. Опубл. 20.01.2013. Бюл. № 2.
  100. Лукьянченко Т.А. Использование хищного гриба *Duddingtonia flagrans* для сокращения численности инвазионных личинок стронгилид лошадей. *Vestnik zoologii*, 2000, 34(3): 67-72.
  101. Dong J., Zhu Y., Song H., Li R., He H., Liu H., Huang R., Zhou Y., Wang L., Cao Y., Zhang K. Nematicidal resorcyliides from the aquatic fungus *Caryospora callicarpa* YMFI.01026. *J. Chem. Ecol.*, 2007, 33: 1115-1126.
  102. Dias A.S., Araujo J.V., Braga F.R. et al. Biological control of *Fasciola hepatica* eggs with the *Pochonia chlamydosporia* fungus after passing through the cattle gastrointestinal tract. *Parasitol. Res.*, 2012, 110(2): 663-667.
  103. Reynolds L.A., Filbey K.J., Maizels R.M. Immunity to the model intestinal helminth parasite *Heligmosomoides polygyrus*. *Semin. Immunopathol.*, 2012, 34: 829-846.
  104. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М., 2009: 112.
  105. Wieggen J.H., Baldo L., Clark M.E. *Wolbachia*: master manipulators of invertebrate biology. *Nature Rev. Microbiol.*, 2008, 6: 741-751.
  106. Hoerauf A., Specht S., Büttner M., Pfarr K., Mand S., Fimmers R., Marfo-Debrekyei Y., Konadu P., Debrah A.Y., Bandi C., Brattig N. et al. *Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med. Microbiol. Immunol.*, 2008, 197: 295-311.
  107. Johnston K.L., Wu B., Guimaraes A., Ford L., Slatko B.E., Taylor M.J. Lipoprotein biosynthesis as a target for anti-*Wolbachia* treatment of filarial nematodes. *Parasit. Vect.*, 2010, 3: 99.
  108. Mc Graw E.A., O'Neill S.L. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nature Rev. Microbiol.*, 2013, 11: 181-193.
  109. Ruangpanun P., Laatsch H., Tangchitsomkid N., Lumyong S. Nematicidal activity of fervenulin isolated from a nematicidal actinomycete, *Streptomyces* sp. CMU-MH021, on *Meloidogyne incognita*. *World J. Microbiol. Biotechnol.*, 2011, 27: 1373-1380.
  110. Zeng Q., Huang H., Zhu J., Fang Z., Sun Q., Bao S. A new nematicidal compound produced by *S. albogriseolus* HA10002. Springer, 2013 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23444037>).
  111. Hrkova G., Velebny S. Pharmacological potential of selected natural compounds in the control of parasitic diseases. *SpringerBriefs*, 2013, ISBN 978-3-7091-1324-0: 29-99.
  112. Hu Y., Zhan B., Keegan B., Yiu Y.Y., Miller M.M., Jones K., Aroian R.V. Mechanistic and single-dose in vivo therapeutic studies of *Cry5B* anthelmintic action against

- hookworms. PLoS NTD, 2012, 6(11): e1900.
113. Behnke J.M., Buttle D.J., Stepek G., Lowe A., Duce I.R. Developing novel anthelmintics from plant cysteine proteinases. Parasit. Vect., 2008, 1: 1-28.
  114. Narikowics C.K., Blackman A.J., Lacey E. et al. Convolutindole A and convolutamine H, new nematicidal brominated alkaloids from the marine bryozoan *Amantha convoluta*. J. Nat. Prod., 2002, 65: 938-941.
  115. Tandon V., Yadav A.K., Roy B., Das B. Phytochemicals as cure of worm infections in traditional medicine systems. Emerging Trends in Zoology, 2011: 351-378.
  116. Chatterjee R.K., Fatma N., Murthy P.K., Sinha P., Kulshreshtha D.K., Dhawan B.N. Macrofilaricidal activity of the stem bark of *Streblus asper* and its major active constituents. Drug Dev. Res., 1992, 26: 67-78.
  117. Джафаров М.Х., Мирзяева К.М., Заварзин И.В., Девришова З.А., Мирзазеев М.Н. Нематоцидная активность новых полусинтетических производных авермектина B1 и некоторых синтетических стероидных соединений. Ж. вет. медицины, 2012, 1: 37-39.
  118. Schatzmann H.J., Rass B. Inhibition of the active Na,K-transport Na,K-activated membrane ATPase of erythrocyte stroma by ouabain. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 1965, 65(1): 47-49.
  119. Prassas I., Diamanidis E.P. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. Nature Rev., 2008, 7: 926-935.
  120. Li G.-D., Chiara D.C., Cohen J.B., Olsen R.W. Neurosteroids allosterically modulate binding of the anesthetic etomidate to  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptors. J. Biol. Chem., 2009, 284(18): 11771-11775.
  121. Dzhafarov M.Kh. Retroaldol processes in steroid chemistry. Russ. Chem. Reviews, 1992, 61(3): 363-372.
  122. Джафаров М.Х., Максимов В.И. Стероиды. Строение, получение, свойства и биологическое значение. Применение в медицине и ветеринарии. СПб, 2010.
  123. Ibarra-Velarde F., Vega-Montenegro Y., Huasca-Guillemen A. et al. In silico fasciolicide activity of three experimental compounds in sheep. Ann. N.Y. Acad. Sci., 2008, 1149: 183-185.
  124. Sargison N.D. Pharmaceutical treatments of gastrointestinal nematode infections of sheep — Future of anthelmintic drugs. Vet. Parasitol., 2012, 189: 79-84.

РОО Центр научно-инженерных проблем,  
101000 г. Москва, Уланский пер., 11;

ФГБОУ ВПО Московская государственная академия  
ветеринарной медицины и биотехнологии им. К.И. Скрябина,  
109472 г. Москва, ул. Академика Скрябина, 23,  
e-mail: mxd123@mail.ru

Поступила в редакцию  
24 апреля 2013 года

## EVOLUTION IN CHEMOTHERAPY OF HUMAN AND ANIMAL HELMINTHIASSES (review)

*M.Kh. Dzhafarov*

### Summary

The attention is focused on the main classes of anthelmintics. Mode of action of the anthelmintics and the anthelmintic resistance, and alternative methods for dehelminthization are discussed. A targeted search for new anthelmintic substances in the series of speculative parental hydrocarbons (benzene, indene, naphthalene, 1 H1-cyclopenta [a]-naphthalene and phenanthrene) is suggested to be prospective on the basis of variation in their structure from the fully unsaturated to saturated forms, including those containing heteroatoms (N, O, S), various functional groups and substituents:

