

УДК 619:616.995.132

DOI: 10.31016/1998-8435-2020-14-1-95-104

Опыт воздействия супрамолекулярного альбендазола на соматических личинок *Toxocara canis* у лабораторных мышей

Ольга Александровна Панова¹, Александр Валерьевич Хрусталева¹,
Иван Алексеевич Архипов¹, Салават Самадович Халиков²

¹Всероссийский научно-исследовательский институт фундаментальной и прикладной паразитологии животных и растений – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук», 117218, Россия, г. Москва, ул. Б. Черемушкинская, д. 28; e-mail: 79161971494@yandex.ru

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

Поступила в редакцию: 20.01.2020; принята в печать: 27.01.2020

Аннотация

Цель исследований: сравнить эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола с базовым альбендазолом при токсокарозе у лабораторных мышей для оценки потенциальной перспективы нового препарата при терапии тканевого токсокароза.

Материалы и методы. В исследовании использовали 75 самок мышей линии BALB/c. Все мыши были заражены инвазионными яйцами *Toxocara canis* через желудочный зонд, однократно, по 800 инвазионных яиц. Мышам опытных групп задавали базовый альбендазол (ABZ) и улучшенный альбендазол (ABZ-DDS) в дозах от 50 до 200 мг/кг. Мышам контрольной группы задавали в те же сроки дистиллированную воду в объеме 50 мкл. Яйца *T. canis* до инвазионной стадии культивировали в чашках Петри в термостате при температуре 25°C. Суспензии ABZ и ABZ-DDS готовили с использованием дистиллированной воды и Tween-20 в соотношениях, требуемых для достижения необходимых концентраций. Препарат задавали мышам через желудочный зонд в объеме от 0,2 до 0,5 мл/мышь. Для выделения и подсчета личинок токсокар мышечную ткань мышей измельчали и переваривали в искусственном желудочном соке (ИЖС) в аппарате Гастрос при 37°C 50 мин. Внутренние органы: печень, легкие, сердце, почки и мозг измельчали, помещали на сито в раствор ИЖС на 4 ч при 37°C. Микроскопию личинок и их подсчет проводили с помощью микроскопа.

Результаты и обсуждение. На 20-е сутки после заражения эффективность базового ABZ и ABZ-DDS составила 59,25 и 65,82%; 66,95 и 69,70%; 69,35 и 76,48% при дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно. На 40-е сутки после заражения эффективность базового ABZ и ABZ-DDS составила 66,54 и 70,87%; 68,03 и 73,41%; 74,45 и 75,88% при дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно. Произошло количественное уменьшение личинок *T. canis* в головном мозге мышей при применении ABZ-DDS в дозах 100 и 200 мг/кг. Значительных отличий в результатах эффективности проведенной терапии на разных сроках после заражения (20 и 40-е сутки) нет. С повышением дозы заметно повышается эффективность и ABZ и ABZ-DDS.

Ключевые слова: *Toxocara canis*, личинки, тканевой токсокароз, терапия, альбендазол, супрамолекулярный комплекс.

Для цитирования: Панова О. А., Хрусталева А. В., Архипов И. А., Халиков С. С. Опыт воздействия супрамолекулярного альбендазола на соматических личинок *Toxocara canis* у лабораторных мышей // Российский паразитологический журнал. 2020. Т. 14. № 1. С. 95–104. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-95-104>

© Панова О. А., Хрусталева А. В., Архипов И. А., Халиков С. С., 2020

Testing of Supramolecular Albendazole Effect on Somatic Larvae of *Toxocara canis* in Laboratory Mice

Olga A. Panova¹, Aleksandr V. Khrustalev¹, Ivan A. Arkhipov¹, Salavat S. Khalikov²

¹All-Russian Scientific Research Institute of Fundamental and Applied Parasitology of Animals and Plants – a branch of Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Scientific Center – All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Ya. R. Kovalenko of the Russian Academy of Sciences", 28, B. Cheremushkinskaya street, Moscow, Russia, 117218, e-mail: 79161971494@yandex.ru

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

Received on: 20.01.2020; accepted for printing on: 27.01.2020

Abstract

The purpose of the research is to compare the effectiveness of the supramolecular complex of albendazole with basic albendazole at toxocarosis in laboratory mice to evaluate the potential prospects of a new drug in treatment of tissue *Toxocara sp.* infection.

Materials and methods. The study used 75 female BALB/c mice. All mice were infected with infective *Toxocara canis* eggs by oral gavage once, by 800 infective eggs each. The mice in the test groups were given base albendazole (ABZ) and improved albendazole (ABZ-DDS) in a doses of 50 to 200 mg/kg. The mice in the control group were given distilled water of 50 ml within the same time limits. *T. canis* eggs were cultivated to rear their infective stages in Petri dishes in a thermostat at 25 °C. ABZ and ABZ-DDS suspensions were prepared using distilled water and Tween-20 in proportions required to obtain necessary concentrations. The drug was given to mice by oral gavage in the amount of 0.2 to 0.5 ml per mouse. In order to separate and count *Toxocara sp.* larvae, the muscular tissue was minced and digested in the simulated gastric fluid (SGF) for 50 minutes in a 'Gastros' apparatus at 37 °C. The viscera, namely, liver, lungs, heart, kidneys and brain were minced and placed on a sieve into the SGF solution for 4 hours at 37 °C. The microscopy and counting of larvae were carried out using a microscope.

Results and discussion. As of the 20th day after the infecting, the ABZ and ABZ-DDS efficacy was 59.25 and 65.82%; 66.95 and 69.70%; and 69.35 and 76.48% in a doses of 50, 100 and 200 mg/kg respectively. As of the 40th day after the infecting, the ABZ and ABZ-DDS efficacy was 66.54 and 70.87%; 68.03 and 73.41%; and 74.45 and 75.88% in a doses of 50, 100 and 200 mg/kg respectively. The number of *T. canis* larvae reduced in the mouse brain when the ABZ-DDS was applied in a doses of 100 and 200 mg/kg. There were not significant differences in the results of the therapy in different periods after the infecting (on the 20th and 40th day). As the dose was increased, the ABZ and ABZ-DDS efficacy was enhanced significantly.

Keywords: *Toxocara canis*, larvae, tissue *Toxocara sp.* infection, therapy, albendazole, supramolecular complex.

For citation: Panova O. A., Khrustalev A. V., Arkhipov I. A., Khalikov S. S. Testing of supramolecular albendazole effect on somatic larvae of *Toxocara canis* in laboratory mice. *Rossiyskiy parazitologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Parasitology*. 2020; 14 (1): 95–104. <https://doi.org/10.31016/1998-8435-2020-14-1-95-104>

Введение

Опасность токсокар для человека [21], особое значение в патологии у детей [10] и широкая распространенность видов токсокар у плотоядных [1, 20] обуславливают актуальность поиска новых или улучшенных лекарственных средств для обеспечения должной диагностики, лечения и профилактики токсокароза.

Среди лабораторных животных, мыши являются проверенной и хорошо изученной моделью при токсокарозе [7, 25–27]. При за-

ражении мышей яйцами токсокар личинки вылупляются в кишечнике в течение первого часа, в течение двух последующих дней мигрируют в печень и легкие, а далее – в почки и другие органы. После десятого дня большинство личинок обнаруживают в мышечной ткани.

Альбендазол (ABZ) является производным бензимидазола и признан эффективным препаратом при терапии нематодозов [9, 28], в том числе и при терапии тканевой формы токсокароза как у животных [3, 11, 15], так и у людей [16, 21, 22]. Недостатком препарата

при его применении при тканевых немато-дозах является его низкая биодоступность вследствие плохой всасываемости слизистой оболочкой кишечника; кроме того, при длительном применении он вызывает анемию и лейкопению [14, 16, 23].

В связи с этим представляет интерес повышение растворимости ABZ и проницаемости его в ткани и, как следствие, уменьшение продолжительности терапии и дозировки препарата.

В настоящее время это возможно путем использования Drug Delivery System (DDS). Ранее эффективность улучшенных форм ABZ была продемонстрирована при цестодозах и нематодозах в ряде работ [4–6, 15, 31]. Кроме того, разработка улучшенных лекарственных форм на основе наночастиц в качестве альтернативы классическим антигельминтным препаратам имеет важное значение при борьбе с антигельминтной устойчивостью и повышением фармакологического эффекта [21].

Получив высокую эффективность супрамолекулярного комплекса альбендазола

(ABZ-DDS) против нематод ранее [30], мы решили проверить эффективность и при тканевом токсокарозе.

Целью нашей работы было сравнение эффективности улучшенного ABZ-DDS с базовым ABZ при тканевой форме токсокароза с целью оценки потенциальной перспективы нового препарата при терапии тканевого токсокароза.

Материалы и методы

В опыт подобрали 75 самок мышей линии BALB/c массой тела 20–22 г. Все мыши были однократно заражены инвазионными яйцами *Toxocara canis*. Было сформировано 7 групп (табл. 1), из них шесть групп по 10 голов были опытными, седьмая группа из 15 мышей была контрольной. Мышам опытных групп задавали ABZ и улучшенный ABZ-DDS в дозах от 50 до 200 мг/кг. Мышам контрольной группы задавали в те же сроки дистиллированную воду в объеме 50 мкл. Эвтаназируют мышей эфирным наркозом в соответствии с AVMA Guidelines on Euthanasia. Schaumburg, IL, 2007 на 7-е сутки после начала терапии.

Таблица 1

План проведения опыта

Группа	Число мышей	Препарат	Доза, мг/гол.	Доза, мг/кг	Длительность терапии	После заражения	
						начало терапии, день	выведение, день
1	5	ABZ	1	50	3	20	27
	5					40	47
2	5	ABZ	2	100	3	20	27
	5					40	47
3	5	ABZ	4	200	3	20	27
	5					40	47
4	5	ABZ-DDS	1	50	3	20	27
	5					40	47
5	5	ABZ-DDS	2	100	3	20	27
	5					40	47
6	5	ABZ-DDS	4	200	3	20	27
	5					40	47
7	5	Контроль	0	0	–	–	20
	5		Дистиллированная вода, 50 мкл		3	20	27
	5				3	40	47

Сбор гельминтов и заражение мышей инвазионными яйцами *T. canis*. Половозрелых самок *T. canis* собирали у эвтаназированных животных. Нематод отмывали в солевом рас-

творе и вскрывали под бинокулярной лупой. Яйца отбирали из терминальных отделов половой системы: из непарных и последней трети парных маток. Культивирование яиц

до инвазионной стадии проводили в чашках Петри в дистиллированной воде в термостате при температуре 25 °С и сохраняли при t 4 °С до последующего использования. Контроль за созреванием яиц осуществляли под микроскопом по наличию у личинок чехлика из отслоившейся кутикулы после второй линьки [19].

Каждую мышшь заражали через желудочный зонд 800 инвазионными яйцами после 8 ч голодной диеты однократно. На пяти мышшах был проведен контроль заражения личинками *T. canis* до начала терапии в опытных группах.

Альбендазол (метил 5-(пропилтио-2-бензимидазол карбамат) молекулярной массой 265,3 был произведен Changzhou Jialing Medicine Industry Co. Ltd (КНР).

Для проведения испытаний была разработана новая лекарственная форма ABZ в виде 10%-ного порошка путем механохимической модификации субстанции альбендазола с поливинилпирролидоном в соотношении 1 : 90 в активаторах ударно-стирающего типа.

Суспензии готовили с использованием дистиллированной воды и Tween-20 в соотношениях, требуемых для достижения необходимых концентраций. Препарат задавали мышсам через желудочный зонд в объеме от 0,2 до 0,5 мл/мышшь. В качестве эталона для сравнения эффективности ABZ-DDS применяли стандартный ABZ, суспендированный в воде. Суспензии после приготовления встряхивали и немедленно вводили животным.

Выделение и подсчет личинок токсокар. Мышечную ткань измельчали и переваривали в искусственном желудочном соке (ИЖС) в аппарате Гастрол (Петро-лазер, Россия) при 37 °С 50 мин. ИЖС готовили добавлением 10 г свиного очищенного пепсина в 1 л 1%-ной соляной кислоты (HCl) [2]. Внутренние органы: печень, легкие, сердце, почки и мозг, исследовали отдельно. Их измельчали, помещали на сито в раствор ИЖС на 4 ч при 37 °С.

Микроскопию личинок и их подсчет проводили с помощью микроскопа Zeiss AxioImager Z.1 с сопряженной цифровой камерой и прилагаемым программным обеспечением.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной терапии мышшей на 20 и 40-е сутки после заражения в течение трех суток базовым ABZ и его улучшенной формой в дозах 50, 100 и 200 мг/кг была уста-

новлена прямая зависимость от увеличения дозы препаратов и эффективности. В нашем эксперименте эффективность терапии варьировала от 59,25 до 76,48% (табл. 2).

На 20-е сутки после заражения эффективность базового ABZ и ABZ-DDS составила 59,25 и 65,82%; 66,95 и 69,70%; 69,35 и 76,48% при дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно.

На 40-е сутки после заражения эффективность базового ABZ и ABZ-DDS составила 66,54 и 70,87%; 68,03 и 73,41%; 74,45 и 75,88% при дозах 50, 100 и 200 мг/кг соответственно.

Произошло количественное уменьшение личинок *T. canis* в головном мозге мышшей при применении ABZ-DDS в дозах 100 и 200 мг/кг. Значительных отличий в результатах эффективности проведенной терапии на разных сроках после заражения (20 и 40-е сутки) нет.

Токсокароз является зоонозом. Сложность его лечения у человека связана с ограничениями точного контроля эффективности проведенной терапии и трудностью проникновения препарата в ткани, вследствие чего не достигается требуемая терапевтическая концентрация [14, 21].

Большое число исследований по воздействию альбендазола на личинок токсокар на лабораторных мышшах проводились с конца 1970-х годов [3, 9, 11, 13, 25]. Эффективность оценивали после экспериментального заражения мышшей, проведения терапии и выделения личинок из тканей искусственным перевариванием.

ABZ в дозировке 100 мг/кг массы тела показал задержку миграции личинок токсокар в печени мышшей, получавших препарат на 2–7-е сутки после заражения. В последующем небольшое число личинок мигрировали в мышцы и мозг пролеченных мышшей [3].

Delgado O. et al. в 1989 г. изучили эффективность ABZ против висцеральных мигрирующих личинок на экспериментальной мышшиной модели. ABZ задавали через 48 ч после экспериментального заражения мышшей личинками *T. canis* по 800 эмбриональных яиц. Терапию проводили в первой группе ABZ в дозе 9 мг один раз в сутки в течение 8 сут. Все мышши этой группы содержали от 11 до 143 личинок *T. canis* в мозге на 10-е сутки после инвазии. Во второй группе мышсам задавали ABZ 3 мг каждые 8 ч в течение 8 сут. В этой группе

Таблица 2

Эффективность антигельминтной терапии при экспериментальном заражении мышей личинками *T. canis*

После заражения, сутки		Схема терапии			Число мышей		Обнаружено личинок, в среднем				Эффективность, %
начало терапии	выведение	препарат	доза мг/гол.	доза мг/кг		всего	внутренние органы	мышечная ткань	головной мозг		
20	27	ABZ	1	50	5	577	24	323	41	59,25	
20	27	ABZ	2	100	5	468	44	388	36	66,95	
20	27	ABZ	4	200	5	434	78	471	28	69,35	
20	27	ABZ-DDS	1	50	5	484	27	267	39	65,82	
20	27	ABZ-DDS	2	100	5	429	92	320	17	69,70	
20	27	ABZ-DDS	4	200	5	333	98	372	14	76,48	
–	27	Контроль	0	0	3	1416	71	1289	56	–	
40	47	ABZ	1	50	5	448	86	318	44	66,54	
40	47	ABZ	2	100	5	428	62	332	34	68,03	
40	47	ABZ	4	200		342	51	260	31	74,45	
40	47	ABZ-DDS	1	50	5	390	31	331	28	70,87	
40	47	ABZ-DDS	2	100	5	356	58	278	16	73,41	
40	47	ABZ-DDS	4	200		323	41	265	17	75,88	
40	47	Контроль	0	0	4	1339	127	1149	63	–	

число личинок варьировало от 1 до 7. Результаты этого исследования показывают, что ABZ в любой из используемых терапевтических процедур снижают число личинок, которые достигают центральной нервной системы [9]. Возможно, это связано с началом применения препарата через 48 ч после заражения мышей, а это период активной миграции личинок.

Большинство приведенных результатов получены в экспериментах на мышах, где введение ABZ начиналось сразу или на вторые сутки после заражения личинками *T. canis* и продолжалось в течение нескольких дней в период активной миграции личинок. К сожалению, эти результаты не имеют весомого значения для терапии людей, так как их лечение, как правило, начинается уже когда активная миграция личинок завершена [22].

В исследовании Fok, Kassai (1998) мышей инвазировали однократно личинками *T. canis* в дозе 800–1000 инвазионных яиц. Терапию проводили на 2, 14, 81, 87 или 123-и сутки после заражения с использованием нескольких схем приема лекарств. Препарат задавали групповым методом с кормом в сухом виде. 98,8 или 100%-ная эффективность была зарегистрирована после 30-дневного курса ABZ в дозе 220 мг/кг. Было установлено, что гематоэнцефалический барьер проницаем для большинства оцениваемых препаратов, но ежедневные дозы, использованные в этом исследовании, были намного выше, чем те, которые в настоящее время рекомендованы для терапии человека. Данная работа продемонстрировала отсутствие заметных различий в чувствительности к химиотерапии мигрирующих личинок на ранних сроках после за-

ражения и покоящихся личинок хронической стадии [11].

Авторы предполагают, что введение бензимидазолов в сухом корме повышает их биодоступность, и что применение сухого корма с лекарственным средством в сравнении с пероральной суспензией может быть простым способом повышения эффективности лечения [11]. Но, по-видимому, в данном случае, ведущее значение повышения эффективности принадлежит не свойствам субстанции, с которой препарат вводится, а постоянному поступлению препарата в течение суток в организм мышей.

В работах Marriner et al. (1986) и Delgado O., Botto C. (1989) показано, что предпочтительно поддерживать постоянный уровень лекарственного средства в плазме, что также снижает риск превышения потенциально токсичных уровней [9, 23].

Недостаточно высокие показатели эффективности терапии тканевого токсокароза при применении ABZ могли быть вызваны медленным растворением препарата и неустойчивой абсорбцией в кишечнике [22]. Активный метаболит препарата, сульфоксид альбендазола, поддерживается на высоких уровнях у людей в плазме в течение 8 ч, снижаясь почти до незаметных уровней через 12 ч [12, 23], но, видимо, при этом концентрации метаболитов в мышечной ткани недостаточны для гибели личинок токсокар.

По-нашему мнению, недостаточная эффективность супрамолекулярного альбендазола объясняется тем, что основным способом проникновения бензимидазолов в организм нематод, паразитирующих в кишечнике животных, является пассивное диффузное проникновение через кутикулу, о чем сообщали иностранные исследователи [17, 24]. Мигрирующие личинки токсокар лишены возможности пассивного проникновения препарата через кутикулу, что не способствовало повышению его эффективности.

В последнее время разрабатываются формы базовых антигельминтных средств, эффективность которых повышается путем соединения с субстанцией, улучшающей всасывание в кишечнике и позволяющей более длительно сохраняться препарату в тканях, дольше поддерживая терапевтическую дозу. Новые лекарственные формы уже существу-

ющих антигельминтиков создаются путем получения мелкодисперсных соединений, включением вспомогательных веществ, стабилизаторов и полимеров, повышающих биодоступность, а также применяя химические, механические и другие методы и приемы. Препараты DDS можно применять в виде различных лекарственных форм. Это позволяет снизить действующие дозы при сохранении лечебного эффекта [4, 5].

За последние годы исследований улучшенных форм альбендазола создано не так много. Для улучшения биодоступности ABZ применяли соразтворители, липосомы, циклодекстрины и хитозан [6, 8, 15, 18, 29].

Липосомы полезны для улучшения проникновения в клетки плохо растворимых в водных растворах антигельминтиков, а также защищают вещества от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов [18, 31, 32]. S. Velebny, G. Hrcikova, O. Tomasovicova применяли липосомальную форму альбендазола при экспериментальном токсокарозе белых мышей в дозе 25 мг/г подкожно дважды в день в течение 5 сут. Эффективность stab. lip. ABZ в отношении личинок *T. canis* в мышечной ткани мышей составила 68,2% и повышалась после подкожного совместного введения с lip. glucan до 70,0%. Против личинок в головном мозге stab. lip. ABZ показал эффективность 88,0%. Совместное введение stab. lip. ABZ с липосомизированным глюкоаном значительно усиливало терапевтический эффект ABZ (92,2% – stab. lip. ABZ) по сравнению с ранее полученными результатами [31, 32].

Как правило, липосомные частицы распознаются как чужеродные соединения и метаболизируются макрофагами. Чтобы избежать этого, была предпринята попытка добавить полиэтиленгликоль (PEG) к липосоме (PEG-LE) [15]. Полученные результаты показали, что PEG-LE альбендазол обладает большей эффективностью в головном мозге и печени, чем в скелетных мышцах. Применение свободного альбендазола выявило активность только в скелетных мышцах. Авторы посчитали, что уменьшение числа личинок происходит более эффективно благодаря соединению PEG-LE и свойствам липосом, а также подтверждают выводы об эффективности системы доставки лекарств в мозг [18].

M. G. Barrera, D. Leonardi, R. E. Bolmaro et al. [6] против *T. canis* у мышей проводили АВЗ с хитозаном (СН). В качестве контроля использовали АВЗ, суспендированный в воде (АВЗ-В). Число личинок в печени, легких и мозге после введения АВЗ-В было значительно снижено по сравнению с контролем. Установлено, что микрочастицы АВЗ-СН уменьшают число личинок в печени по сравнению с АВЗ-В и контрольной группой. Наиболее важные результаты были получены при оценке миграции личинок в головном мозге. АВЗ-В снижал число личинок (1 личинка/мышь) по сравнению с контролем (8 личинка/мышь), в то время как микрочастицы АВЗ-СН были способны полностью предотвратить миграцию личинок в мозг. Исходя из этих результатов и имея в виду, что мыши BALB/c имеют тенденцию к накоплению личинок в головном мозге, можно предположить, что микрочастицы АВЗ-СН могут стать альтернативой для доставки эффективных концентраций лекарственного средства для получения терапевтического эффекта [6].

В нашем опыте мы начали терапию на 20 и 40-е сутки после заражения. 20-е сутки – это начало миотропной миграции, 40-е – уже относятся к хронической стадии токсокароза [3]. Во время проведения опыта учитывали число личинок в мышечной ткани, внутренних органах и головном мозге мышей. Число личинок *T. canis* в головном мозге мышей можно считать показателем их способности мигрировать через кровь и ткани [9].

С повышением дозы заметно повысилась эффективность и АВЗ и АВЗ-ДДС. Результаты нашей работы демонстрируют, что АВЗ эффективен против тканевых личинок *T. canis* у паратенических хозяев. Супрамолекулярный АВЗ перспективен против личинок в головном мозге, благодаря лучшей способности проникновения в ткани. Исследования в данном направлении важны и их необходимо продолжать для повышения эффективности и надежности терапии тканевых паразитозов.

Заключение

В нашем опыте мы начали терапию на 20-е сутки после заражения – это начало миотропной миграции и 40-е – это уже хроническая стадия токсокароза. Значительных отличий в результатах эффективности терапии АВЗ и АВЗ-ДДС на разных сроках после заражения

нами не получено. Произошло количественное уменьшение числа личинок *T. canis* в головном мозге мышей при применении АВЗ-ДДС в дозах 100 и 200 мг/кг. Предполагается, что концентрации метаболитов АВЗ и АВЗ-ДДС в мышечной ткани недостаточно для гибели личинок токсокар. С повышением дозы препаратов заметно повышается эффективность и АВЗ и АВЗ-ДДС.

Литература

1. Панова О. А., Гламаздин И. Г., Спиридонов С. Э. Эпидемические аспекты токсокароза животных в условиях мегаполиса // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2015. № 3. С. 39–41.
2. Панова О. А., Гламаздин И. Г., Шибитов С. К., Концевая С. Ю. Способ выделения личинок *T. canis* методом переваривания паренхимы легких и печени плотоядных животных. Патент на изобретение № 2567845 от 12.10.2015.
3. Abo-Shehada M. N., Herbert I. V. Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* infection in mice. Res. Vet. Sci. 1984; 36: 87–91.
4. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Sadov K. M., Dushkin A. V., Meteleva E. S., Varlamova A. I., Odoevskaya I. M., Danilevskaya N. V. Influence of mechanochemical technology on anthelmintic efficacy of the supramolecular complex of fenbendazole with polyvinylpyrrolidone. Journal of advanced veterinary and animal research (Electronic). <http://doi.org/10.5455/javar.2019.f323>
5. Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Sadov K. M., Limova Y. V., Sadova A. K., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Y. S. The efficacy of the supramolecular complexes of niclosamide obtained by mechanochemical technology and targeted delivery against cestode infection of animals. Veterinary Parasitology. 2017; 246: 25–29.
6. Barrera M. G., Leonardi D., Bolmaro R. E. In vivo evaluation of albendazole microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans. Eur. J. Pharm. 2010; 75: 451–454. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.03.017
7. Burren C. H. Experimental toxocariasis. II. *Toxocara canis* in the mouse as a system for testing compounds of potential anthelmintic activity. Z. Parasitaikd. 1968; 30: 162–170.
8. Casulli A. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin improves the effectiveness of albendazole against encapsulated larvae of *Trichinella spiralis* in a murine model. J. Antimicrob. Chemother. 2006; 58: 886–890.

9. Delgado O., Botto C., Mattei R. Effect of albendazole in experimental toxocariasis of mice. *Ann Trop Med Parasitol.* 1989; 83 (6): 621–624. <https://doi.org/10.1080/00034983.1989.11812396>
10. Figueiredo S. D., Taddei J. A., Menezes J. J., Novo N. F., Silva E. O., Cristóvão H. L., Cury M. C. Clinical-epidemiological study of toxocariasis in a pediatric population. *J. Pediatr. (Rio J).* 2005; 81(2): 126–132.
11. Fok E., Kassai T. *Toxocara canis* infection in the paratenic host: a study on the chemosusceptibility of the somatic larvae in mice. *Vet Parasitol.* 1998; 74 (2–4): 243–259.
12. Gyurik R. J., Chow A. W., Zaber B., Brunner E. L., Miller J. A., Villani A. J., Petka L. A., Parish R. C. Metabolism of albendazole in cattle sheep rats and mice. *Drug. Metab. Dispos.* 1981; 9: 503–508.
13. Holt P. E., Clarkson M. J., Kerslake M. Anthelmintic tests on *Toxocara canis* infection in mice. *Vet. Rec.* 1981; 108: 308–309.
14. Hombu A. Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of albendazole. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2017.07.002>
15. Horiuchi A., Satou T., Akae N., Koike K., Fujita K., Nikaido T. The effect of free and polyethylene glycol-liposome-entrapped albendazole on larval mobility and number in *Toxocara canis* infected mice. *Vet. Parasitol.* 2005; 129: 83–87.
16. Horton J. Albendazole: are view of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology.* 2000; (121): 113–132.
17. Ho N. F. H., Geary T. G., Barsuhn G. L., Sims S. M., Thompson D. P. Mechanistic studies in the transcuticular delivery of antiparasitic drugs *ex vivo/in vitro* correlation of solute transport by *Ascaris suum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1992; 52: 1–13.
18. Hrckova G., Velebny S. Treatment of *Toxocara canis* infections in mice with liposome-incorporated benzimidazole carbamates and immunomodulator glucan. *J. Helminthol.* 2001; 75: 141–146.
19. Khrustalev A. V., Panova O. A. Specific features of early development stages of *Toxocara canis* and *T. cati* larvae in the egg. In book: 7th Conference of the Scandinavian-Baltic Society for Parasitology Book of Abstracts. 2017; 74.
20. Lee A. C., Schantz P. M., Kazacos K. R., Montgomery S. P., Bowman D. D. Epidemiologic and zoonotic aspects of ascarid infections in dogs and cats. *Trends Parasitol.* 2010; 26: 155–161.
21. Ma G., Holland C. V., Wang T., Hofmann A., Fan C. K., Maizels R. M., Hotez P. J., Gasser R. B. Human toxocariasis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (1): 14–24. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30331-6.
22. Magnaval J. F., Glickman L. T. Management and Treatment Options for Human Toxocariasis In: Holland C.V., Smith H.V. CABI Publishing. *Advances in Parasitology.* 2006; 113–126.
23. Marriner S. E., Morris D. L., Dickson B., Bogan J. A. Pharmacokinetics of albendazole in man. *European Journal Clinical Pharmacology.* 1986; 30: 705–708.
24. Mottier L., Alvarez L., Ceballos L., Lanusse C. Drug transport mechanisms in helminth parasites: passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. *Exp. Parasitol.* 2006; 113, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2005.12.004>
25. Nicholas W. L., Stewart A. C. The action of benzimidazoles on the larval stages of *Toxocara canis* in the mouse. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1979; 73: 57–62.
26. Oshima T. Standardization of techniques for infecting mice with *Toxocara canis* and observations on the normal migration routes of the larvae. *J. Parasit.* 1961; 47: 652–656.
27. Sprent J. F. A. Observations on the development of *Toxocara canis* (Werner, 1782) in the dog. *Parasitology.* 1958; 48: 184–209.
28. Stürchler D., Schubarth P., Gualzata M., Gottstein B., Oettli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1989; 83 (5): 473–478. <https://doi.org/10.1080/00034983.1989.11812374>
29. Torrado S. A novel formulation of albendazole solution: oral bioavailability and efficacy evaluation. *Int. J. Pharm.* 1997; (156): 181–187.
30. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Odoevskaya I. M., Khalikov S. S. The efficacy of supramolecular complexes of anthelmintics against *Trichinella spiralis*. In book: 7th Conference of the Scandinavian-Baltic Society for Parasitology Book of Abstracts. 2017; 83.
31. Velebny S., Hrckova G., Tomasovicova O. *Toxocara canis* in mice: effect of stabilized liposomes on the larvicidal efficacy of febendazole and albendazole. *Helminthologia.* 2000; 37: 195–198.
32. Velebny S., Tomasovicova O., Hrckova G., Dubinsky P. *Toxocara canis* in mice: are liposomes and immunomodulatory able to enhance the larvicidal effect of the anthelmintic? *Helminthologia.* 1997; 34: 147–153.

References

1. Panova O. A., Glamazdin I. G., Spiridonov S. E. Epidemic aspects of animal toxocariasis in a megapolis. *Meditzynska paraзитологиya i parazitarnye bolezni = Medical parasitology and parasitic diseases*. 2015; 3: 39–41. (In Russ.)
2. Panova O. A., Glamazdin I. G., Shibitov S. K., Kontsevaya S. Yu. Method for separating *T. canis* larvae by digestion of carnivore lung and liver parenchyma. Patent for invention No. 2567845 dd. 12/10/2015.
3. Abo-Shehada M. N., Herbert I. V. Anthelmintic effect of levamisole, ivermectin, albendazole and fenbendazole on larval *Toxocara canis* infection in mice. *Res. Vet. Sci.* 1984; 36: 87–91.
4. Arkhipov I. A., Khalikov S. S., Sadov K. M., Dushkin A. V., Meteleva E. S., Varlamova A. I., Odoevskaya I. M., Danilevskaya N. V. Influence of mechanochemical technology on anthelmintic efficacy of the supramolecular complex of fenbendazole with polyvinylpyrrolidone. *Journal of advanced veterinary and animal research (Electronic)*. <http://doi.org/10.5455/javar.2019.f323>
5. Arkhipov I. A., Varlamova A. I., Sadov K. M., Limova Y. V., Sadova A. K., Khalikov S. S., Dushkin A. V., Chistyachenko Y. S. The efficacy of the supramolecular complexes of niclosamide obtained by mechanochemical technology and targeted delivery against cestode infection of animals. *Veterinary Parasitology*. 2017; 246: 25–29.
6. Barrera M. G., Leonardi D., Bolmaro R. E. In vivo evaluation of albendazole microspheres for the treatment of *Toxocara canis* larva migrans. *Eur. J. Pharm.* 2010; 75: 451–454. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.03.017
7. Burren C. H. Experimental toxocariasis. II. *Toxocara canis* in the mouse as a system for testing compounds of potential anthelmintic activity. *Z. Parasitaikd.* 1968; 30: 162–170.
8. Casulli A. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin improves the effectiveness of albendazole against encapsulated larvae of *Trichinella spiralis* in a murine model. *J. Antimicrob. Chemother.* 2006; 58: 886–890.
9. Delgado O., Botto C., Mattei R. Effect of albendazole in experimental toxocariasis of mice. *Ann Trop Med Parasitol.* 1989; 83 (6): 621–624. <https://doi.org/10.1080/00034983.1989.11812396>
10. Figueiredo S. D., Taddei J. A., Menezes J. J., Novo N. F., Silva E. O., Cristóvão H. L., Cury M. C. Clinical-epidemiological study of toxocariasis in a pediatric population. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2005; 81(2): 126–132.
11. Fok E., Kassai T. *Toxocara canis* infection in the paratenic host: a study on the chemosusceptibility of the somatic larvae in mice. *Vet Parasitol.* 1998; 74 (2–4): 243–259.
12. Gyurik R. J., Chow A. W., Zaber B., Brunner E. L., Miller J. A., Villani A. J., Petka L. A., Parish R. C. Metabolism of albendazole in cattle sheep rats and mice. *Drug. Metab. Dispos.* 1981; 9: 503–508.
13. Holt P. E., Clarkson M. J., Kerlake M. Anthelmintic tests on *Toxocara canis* infection in mice. *Vet. Rec.* 1981; 108: 308–309.
14. Hombu A. Treatment of larva migrans syndrome with long-term administration of albendazole. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2017.07.002>
15. Horiuchi A., Satou T., Akao N., Koike K., Fujita K., Nikaido T. The effect of free and polyethylene glycol-liposome-entrapped albendazole on larval mobility and number in *Toxocara canis* infected mice. *Vet. Parasitol.* 2005; 129: 83–87.
16. Horton J. Albendazole: are view of anthelmintic efficacy and safety in humans. *Parasitology*. 2000; (121): 113–132.
17. Ho N. F. H., Geary T. G., Barsuhn G. L., Sims S. M. Thompson D.P. Mechanistic studies in the transcuticular delivery of antiparasitic drugs ex vivo/in vitro correlation of solute transport by *Ascaris suum*. *Mol. Biochem. Parasitol.* 1992; 52: 1–13.
18. Hrcckova G., Velebny S. Treatment of *Toxocara canis* infections in mice with liposome-incorporated benzimidazole carbamates and immunomodulator glucan. *J. Helminthol.* 2001; 75: 141–146.
19. Khrustalev A. V., Panova O. A. Specific features of early development stages of *Toxocara canis* and *T. cati* larvae in the egg. In book: *7th Conference of the Scandinavian-Baltic Society for Parasitology Book of Abstracts*. 2017; 74.
20. Lee A. C., Schantz P. M., Kazacos K. R., Montgomery S. P., Bowman D. D. Epidemiologic and zoonotic aspects of ascarid infections in dogs and cats. *Trends Parasitol.* 2010; 26: 155–161.
21. Ma G., Holland C. V., Wang T., Hofmann A., Fan C. K., Maizels R. M., Hotez P. J., Gasser R. B. Human toxocariasis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (1): 14–24. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30331-6.
22. Magnaval J. F., Glickman L. T. Management and Treatment Options for Human Toxocariasis In: Holland C.V., Smith H.V. CABI Publishing. *Advances in Parasitology*. 2006; 113–126.

23. Marriner S. E., Morris D. L., Dickson B., Bogan J. A. Pharmacokinetics of albendazole in man. *European Journal Clinical Pharmacology*. 1986; 30: 705–708.
24. Mottier L., Alvarez L., Ceballos L., Lanusse C. Drug transport mechanisms in helminth parasites: passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. *Exp. Parasitol.* 2006; 113, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2005.12.004>
25. Nicholas W. L., Stewart A. C. The action of benzimidazoles on the larval stages of *Toxocara canis* in the mouse. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1979; 73: 57–62.
26. Oshima T. Standardization of techniques for infecting mice with *Toxocara canis* and observations on the normal migration routes of the larvae. *J. Parasit.* 1961; 47: 652–656.
27. Sprent J. F. A. Observations on the development of *Toxocara canis* (Werner, 1782) in the dog. *Parasitology*. 1958; 48: 184–209.
28. Stürchler D., Schubarth P., Gualzata M., Gottstein B., Oettli A. Thiabendazole vs. albendazole in treatment of toxocariasis: a clinical trial. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1989; 83 (5): 473–478. <https://doi.org/10.1080/00034983.1989.11812374>
29. Torrado S. A novel formulation of albendazole solution: oral bioavailability and efficacy evaluation. *Int. J. Pharm.* 1997; (156): 181–187.
30. Varlamova A. I., Arkhipov I. A., Odoevskaya I. M., Khalikov S. S. The efficacy of supramolecular complexes of anthelmintics against *Trichinella spiralis*. In book: *7th Conference of the Scandinavian-Baltic Society for Parasitology Book of Abstracts*. 2017; 83.
31. Velebny S., Hrcckova G., Tomasovicova O. *Toxocara canis* in mice: effect of stabilized liposomes on the larvicidal efficacy of febendazole and albendazole. *Helminthologia*. 2000; 37: 195–198.
32. Velebny S., Tomasovicova O., Hrcckova G., Dubinsky P. *Toxocara canis* in mice: are liposomes and immunomodulatory able to enhance the larvicidal effect of the anthelmintic? *Helminthologia*. 1997; 34: 147–153.