Министерство образования и науки Украины

Государственное высшее учебное заведение

(Украинский государственный химико-технологический университет)

Кафедра технологии органических веществ и

фармацевтических препаратов

# Курсовая работа

на тему: "Антигельминтные препараты"

Выполнила:студентка группы 4-ф-63

Пуздря О. С.

Руководитель:Парамонова Т. Г.

Днепропетровск

# Оглавление

Введение

. Общие положения

.1 Нормальная работа желудочно-кишечного тракта

.2 Общая патология гельминтозов

. Историческая хроника гельминтологии

. Классификация антигельминтныхпрепаратов

. Механизм биологической активности антигельминтных препаратов

4.1 Средства, применяемые при лечении кишечных гельминтозов

.2 Средства, применяемые при лечении внекишечных гельминтозов

5. Методы получения субстанций

5.1 Аминоакрихин

.2 Фенасал

5.3 Нафтамон

5.4 Левамизол

6. Фармакопейный анализантигельминтных препаратов

.1 Анализ тимола

.2 Анализ пирантела эмбоната

.3 Анализ пиперазина адипината

6.4 Анализ экстракта мужского папоротника густого

7. Сводная таблица антигельминтных препаратов

Литература

Словарь терминов

гельминтоз кишечный тимол пирантел

Введение

Гельминтозами называют заболевания, возникающие в результате внедрения гельминтов (паразитических червей) в организм человека. Особенностью таких заболеваний является сложное взаимодействие между двумя живыми организмами - паразитом и хозяином [1].

Гельминтология - по определению академика К. И. Скрябина - комплексная теорико-прикладная наука, с одной стороны, всесторонне изучающая мир паразитических червей, а с другой - исследующая все те многообразные заболевания человека, животных и растений, которые возникают благодаря локализации этих паразитов в органах и тканях их хозяев.

Целевая установка гельминтологической науки заключается в изыскании наиболее эффективных мер борьбы с гельминтозами человека, животных и растений.

Паразитные болезни человека были и остаются глобальной проблемой здравоохранения. Это обусловлено их широким распространением и нередко тяжелыми клиническими проявлениями и последствиями.

По данным всемирной организации здравоохранения, каждый четвертый житель Земли поражен кишечными паразитами: аскаридами инвазировано более одного миллиарда человек, анкилостомидами - 900 млн., власоглавами - 500 млн., шистосомами - 270-300 млн. и т. д.

По оценке экспертов Всемирного банка "Инвестиции в здравоохранении ", среди всех болезней и травм, причиняющих ущерб здоровью людей по общему числу лет жизни, потерянных из-за нетрудоспособности или смерти, паразитарные болезни занимают в мире 4 место после диарей (99 млн. потерянных лет жизни ежегодно), туберкулеза (46 млн.), ишемической болезни сердца (42 млн.), кишечных гельминтозов (24 млн.).

Ежегодно в мире от инфекционных и паразитарных болезней умирает 17 млн. человек.

У человека могут паразитировать десятки видов патогенных простейших и белее 250 видов гельминтов.

В Украине ежегодно регистрируется не менее 500 000 больных паразитозами, хотя статистика и не отражает истиной ситуации.

Проблемами для Украины являются прежде всего гельминтозы, такие как трихинеллез, гименолепидоз, энтеробиоз, аскаридоз, трихоцефалез, заболеваемость которыми имеет тенденцию к росту. Удельный вес паразитозов в сумме всех инфекционных болезней без гриппа и ОРВИ составляет 50,18%. Практически каждый 10-й граждан Украины является инвазированным, из них 80% - дети до 14 лет [2].

1. Общие положения

## 1.1 Нормальная работа желудочно-кишечного тракта

Основное назначение желудочно-кишечного тракта превращение пищи в такие молекулы, которые могут всасываться в кровь и транспортироваться в другие органы. Начинаются эти процессы с механической обработки пищи (измельчения, перемешивания, перемещения) и секреции пищеварительных соков. Содержащиеся в соках ферменты расщепляют белки, жиры и углеводы на мелкие ферменты, способные всасываться. Вместе с водой, минеральными солями и витаминами конечные продукты переваривания поступают из просвета кишечника через клетки его слизистой оболочки в кровь и лимфу. Желудочно-кишечный тракт представляет собой сплошную трубку, соединяющую ротовое отверстие с анальным, и состоит из ротовой полости, глотки, пищевода, желудка, тонкого и толстого кишечника. В желудочно-кишечный тракт поступают продукты секреции нескольких органов, в том числе слюнных и поджелудочной желез и печени (рис. 1.1.1). Стенки пищеварительной трубки на всем ее протяжении построены по единому плану (рис. 1.1.2), хотя разные ее отделы выполняют различные функции.



Одни отделы желудочно-кишечного тракта (ротовая полость и пищевод) служат в основном для транспортировки пищи, другие (желудок и толстый кишечник) - для ее хранения, третьи (тонкий кишечник) - для переваривания и всасывания. Регуляция этих функций осуществляется:

1. по средствам целого ряда гормонов и биологически активных пептидов;

2. за счет сократительной активности гладкомышечных клеток;

. вегетативной нервной системой.

Нарушение нормальной функции пищеварительного тракта может приводить к различным заболеваниям и клиническим проявлениям: расстройствам пищеварения или всасывания, дискинезии (понос, запор, рвота, недержание кала) и таким явлениям, как изжога, ощущение тяжести и переполнения, колики и тошнота.

Ротовая полость, глотка и пищевод образуют функциональную единицу, назначение которой - предварительная обработка пищи перед прохождением ее по желудочно-кишечному тракту. Здесь пища подвергается измельчению и смачиванию слюною, после чего поступает в желудок.

Желудок выполняет несколько функций. В нем скапливается проглоченная пища и секретируется желудочный сок, под действием которого содержимое желудка претерпевает химические изменения. Кроме того, в желудке происходит механическое измельчение пищи. В результате всех этих воздействий пища превращается в химус, который поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку и затем для дальнейшего переваривания и всасывания в кишечник.

После эвакуации из желудка в тонкий кишечник пища подвергается интенсивному перевариванию, и решающую роль в этом процессе играет секреция поджелудочной железы, желчного пузыря и самого тонкого кишечника. Наиболее важные компоненты панкреатического сока - это бикарбонат, нейтрализирующий кислый химус, и пищеварительные ферменты, расщепляющие основные вещества в составе пищи. Секрецию сока поджелудочной железы регулируют в основном гормоны секретин и холецистокинин (ХЦК), а также блуждающий нерв.

Поджелудочная железа, имеющая массу около 110 г, способна выделять в сутки 1,5 л секрета. Главный проток поджелудочной железы (вирзунгиев проток) проходит через всю железу и открывается в двенадцатиперстную кишку позади общего желчного протока, а у 30-40% людей вмести с ним на верхушке большого дуоденального (фатерова) сосочка.

Печень - это самый крупный орган тела, занимающий центральное место в обмене веществ. Она выполняет множество функций, участвуя в обмене белков, углеводов жиров, гормонов и витаминов, а также в обезвреживании многих эндогенных и экзогенных веществ. Главная функция печени - это выделительная (секреция желчи). Желчь состоит из воды, минеральных солей, слизи, липидов холестерола и лецитина и двух видов специфических компонентов - желчных кислот и пигмента билирубина. Желчные кислоты являются детергентами, и их эмульгирующее действие играет важную роль в переваривании липидов. Билирубин - это конечный продукт распада гемоглобина, подлежащий выделению из организма.

Тонкий кишечник выполняет несколько важных функций:

1. перемешивание химуса с секретами поджелудочной железы, печени (желчью) и слизистой кишечника;

2. переваривание пищи;

. всасывание гомогенизированного и переваренного материала;

. дальнейшее продвижение оставшегося материала по желудочно-кишечному тракту;

. секреция гормонов;

. иммунологическая защита.

Тонкий кишечник включает три отдела - двенадцатиперстную кишку (длиной 20-30 см), тощую кишку, начинающуюся от перетяжки Трейтца и имеющую в длину 1,5-2,5 м, и подвздошную кишку (длиной 2-3 м), в которую тощая кишка переходит без четкой границы. Общая длина тонкого кишечника составляет около 4 м в состоянии тонического напряжения (при жизни) и около 6-8 м в атоническом состоянии (после смерти).

В толстом кишечнике химус перемешивается под действием непропульсивний перистальтики, концентрируется в результате обратного всасывания воды и подвергается дальнейшему расщеплению под действием бактерий. Непереваренные остатки пищи под действием пропульсивной перистальтики продвигаются в виде каловых масс по направлению к прямой кишке [3].

## 1.2 Общая патология гельминтозов

Заболевания человека, вызываемые паразитическими червями, составляют своеобразную и обширную группу болезней и патологических состояний, многие из которых формируют глобальную социально-экономическую проблему.

Как показывают многочисленные наблюдения, течение гельминтозов и ответные реакции организма хозяина на присутствие гельминта включают в себя широкий круг повреждений и патологических процессов. В первую очередь происходит непосредственная альтерация тканей хозяина физическими и химическими факторами. Так, в результате образования гранулем при шистосомозах возможно сужение просвета легочных артериол и печеночных ветвей портальной вены. Многие гельминты непосредственно вызывают закупорку сосудов. Скопление большого числа аскарид может вызвать непроходимость тонкой кишки. Кроме того, отдельные особи этих крупных нематод способны вызвать блокаду других полостных органов, в которые они проникают. Некоторые паразиты желчных протоков печени также иногда приводят к их закупорке (фасциола, описторхис и др.).

В ряде случаев взрослые гельминты оказывают повреждающее воздействие на слизистые оболочки во время своего питания (анкилостомы, власоглав). В свою очередь раздражающее влияние крупных гельминтов, находящиеся в кишечнике, усиливают его перистальтику.

Многие гельминты оказывают повреждающее воздействие на ткани организма хозяина посредствам провоцируемых ими воспитательных изменений, не связанных с иммунными механизмами. Хотя гельминты обычно не выделяют веществ, оказывающих токсическое действие на ткани, некоторые продукты их метаболизма (например, секреты гельминтов, обеспечивающие их внедрение в ткани) могут вызвать воспалительные изменения. При этом проницаемость капилляров увеличивается и в очаге поражения скапливаются клетки, что может явится причиной воспалительной реакции, которая, кроме того, стимулируется веществами, освобождающимися после гибели клеток хозяина. В свою очередь клетки хозяина погибают в результате физического воздействия паразитов или воздействие включения иммунных механизмов.

Таким образом, гельминтозный процесс можно рассматривать как результат антагонистических отношений, которые складываются между гельминтами и их хозяевами. Под влиянием гельминта в организме хозяина нарушается гомеостаз и развиваются патологические, в том числе иммунопатологические, и приспособленные процессы. При этом состояние организма хозяина обуславливает возможность развития и жизни возбудителей, а активность гельминтов, изменяя в свою очередь физиологическое состояние хозяина, определяет тяжесть патологических процессов и дает начало иммунным реакциям. Последние могут ограничить жизнеспособность гельминтов и возможность хо дальнейшего пребывания в организме.

Несмотря на многообразие факторов, влияющих на течение гельминтоза, он является единым процессом, определяющим специфические патологические и приспособительные явления, которые зависят от особенностей биологии, эндоэкологии и морфологии возбудителей, а также от общих реакций организма хозяина.

К специфическим патогенным эффектам, оказываемым гельминтами при непосредственном воздействии, следует отнести своеобразное механическое и химическое повреждение тканей хозяина в момент проникновения определенных гельминтов, нарушение целостности тканей в процессе дальнейшей миграции и фиксации паразитов, использование питательных веществ хозяина в зависимости от локализации, механическое давление на стенку кишечника, кровеносных сосудов, их закупорка или разрыв, химическое воздействие на организм хозяина продуктов обмена гельминтов и т. д. Для каждой формы гельминтоза характерна своя патофизиологическая и патоморфологическая совокупность первичного повреждения тканей организма хозяина. Одновременно с этим формируются и неспецифические явления, опосредованные нервно-рефлекторными и гуморальными механизмами, в том числе через иммунный аппарат, поэтому наблюдать их в изолированном, "чистом" виде практически не удается. В обычных условиях оказывается трудным определить и токсический компонент химического воздействия от иммунопатологического.

В организме хозяев гельминты вызывают широкий спектр иммунных реакций, природа и механизм которых весьма своеобразны, так как вследствие сложности своего строения и биохимизма паразитические черви могут быть источником многочисленных антигенных раздражителей.

Оказалось, что многие механизмы, элиминирующие из организма хозяина бактерии, при гельминтозах не действуют. В настоящее время установлено, что большое значение в развитии иммунного ответа при гельминтозах имеют клетки, покрывающие гельминтные личинки. Клетки нескольких типов обладают способностью в присутствии антител прикрепляться к личинкам шистосом, микрофилярий, анкилостомид. Чаще всего это эозинофилы, хотя при некоторых условиях к паразитам могут прикрепляться макрофаги и лимфоциты. Среди прикрепляющихся лимфоцитов могут быть и неспецифические К-клетки. При этом поверхность гельминта повреждается лизосомальными ферментами, которые выделяются прикрепившимися клетками, что может быть смертельным для паразита. Другим механизмом можно считать иммунообусловленное удаление гельминтов из кишечника. Гельминты, прикрепившиеся к стенке кишки, могут стать объектом воздействия механизмов клеточного иммунитета в слизистой оболочке, вследствие чего будут выделятся тканевые гормоны, усиливающие перистальтику и способствующие изгнанию гельминтов из кишечника. Наряду с этим некоторые паразитические черви в процессе эволюции выработали механизмы, позволяющие им ослаблять неблагоприятное влияние иммунных реакций хозяина. Поэтому длительные инвазии и суперинвазии возможны только в тех случаях, когда ослабляется действие иммунных механизмов.

Сказанное выше позволяет заключить, что паразитические черви оказывают различное воздействие на организм хозяина, вызывая функционально-структурные нарушения органов, в которых они локализуются, а также общие расстройства обменных процессов и нейрогуморальной регуляции в организме. Общие закономерности развития гельминтозов крайне сложны, однако среди них можно выделить относительно строго очередные стадии.

Первичными следует считать изменения в организме хозяина, связанные с внедрением паразитов и миграцией их на ранних этапах развития. Примером может служить внедрение личинок шистосом через кожу, сопровождающееся покраснением, слабым оттеком или мелкими геморрагиями. Обычно эти явления быстро проходят, не оставляя следа. Клеточная реакция при этом очень слабая и выражается в ограниченном скоплении сегментоядерных нейтрофилов и единичных лимфоидных клеток.

Незначительными бывают изменения и при внедрении в кожу инвазионных личинок анкилостомид. Однако спустя некоторое время, когда мигрирующие личинки достигают легких и затем попадают в пищеварительный тракт, на месте внедрения может возникнуть поверхностный дерматит, сопровождающийся сыпью и отеком кожи. Указанные явления уже можно считать результатом иммунопатологических реакций.

Для некоторых видов гельминтов характерно отложение яиц в отдельных органах, иногда в огромном количестве. В этих случаях они имеют самостоятельное патогенное значение, вызывая хронические воспалительные процессы. В качестве примера можно привести скопления яиц шистосом в слизистой оболочке кишечника или мочевого пузыря, откладывание яиц нематодой Hepaticola hepatica (Capillariidae) в печени грызунов и иногда человека. При этом в участках паренхимы печени, прилегающих к скоплению яиц, заметны оттеснение и атрофия печеночных балок. Патогенное воздействие на хозяина может оказать и отрождение в организме личинок (например, у представителей подотряда Filariata), которые образуют опухолевидные утолщения кожи, находятся в мелких лимфатических сосудах и кровеносных капиллярах, между пучками коллагеновых волокон. У многих гельминтов имеются органы фиксации, вызывающие изменения в тканях хозяина в результате прикрепления. Так, присоски трематод способны деформировать слизистую оболочку, сдавливать ткань и вызывать в ней венозный застой. Нематоды часто обладают твердыми хитиновыми придатками с острыми режущими краями, способными вызывать кровоизлияние (анкилостомиды). Некоторые цистоды, имеющие присоски и крючья, атрофируют прилежащие к сколексу ворсинки и железы, как, например, при тениозной и гименолепидозной инвазии.

Механические воздействия на ткани, вызываемые гельминтами, как известно, приводят к атрофическим изменениям. Особенно резкая атрофия органов наблюдается при эхинококкозе и альвеококкозе. При этом наряду с механическим разрушением и компрессионной ишемией тканей, прилегающих к телам гельминтов, развиваются и необратимые некробиотические или некротические изменения, являющиеся, по-видимому, следствием их токсического воздействия. Локализация гельминтов в некоторых жизненно важных органах может быть сама по себе не совместимой с жизнью человека или животного. В этом отношении на первое место следует поставить ценуроз мозга, когда давление растущего пузыря-ценура и общее повышение внутричерепного давления вызывают атрофические изменения обширных участков мозга и как следствие - слепоту, угасание рефлексов, дискоординацию движения, паралич, истощение и т. д. И, наконец, достаточно часто гельминтозный процесс сопровождается нарушениями, связанными с трофическими и общетоксическими воздействиями гельминтов: резким преобладанием общих расстройств и тяжелыми формами токсикоза или общей дистрофии. Например, при дифиллоботриозе у человека механическое воздействие паразита практически бывает второстепенным; при этом местные изменения характеризуются лишь незначительным катаральным воспалением слизистой оболочки, не представляющим опасности для жизни. Вместе с тем при дифиллоботриозе под воздействием выделяемых паразитом продуктов жизнедеятельности в организме развиваются тяжелейшие общие изменения: истощение, анемия, желтуха вследствие внутрисосудистого гемолиза, опустошенность клеточных элементов костного мозга. Прямое токсическое воздействие лентецов легко доказывается тем, что при изгнании цестод из кишечника все отмеченные изменения быстро исчезают. Лечение гельминтозов обогатилось активными лекарственными препаратами этиотропного типа действия, широко используемыми в медицине и ветеринарии. Однако такое лечение, во-первых, должно основываться не только на этиотропном, но и на патогенетическом принципе и, во-вторых, рассчитывать на стимуляцию приспособительных процессов в организме больного. Между тем еще требуют уточнения механизмы влияния противогельминтных препаратов на физиологические процессы в организме хозяина, неясны их позитивное и негативное действие, в том числе на реакции приспособления [4].

2. Историческая хроника гельминтологии

История гельминтологии своими корнями уходит в глубокую древность. Первые сведенья о паразитических червях запечатлены в древнейших памятниках истории и относятся еще к VI в. до н. э.

В знаменитом папирусе Эберса, относящемся к VI в. до н. э., имеются сведенья о паразитических червях человека, в частности об аскариде и ленточных гельминтах. В Библии Моисея (Около 600 лет до н. э.) имеется указание на "огненных змей ", видимо, речь идет о риште.

Гиппократ (V век до н. э.) впервые ввел термины "helmins" и "ascaris". Он писал о симптомах, характерных для тениидозов, энтеробиоза, аскаридоза и эхинококкоза человека и животных. Об аскаридах, острицах и ленточных гельминтах знал Аристотель (384-342 гг. до н. э.), но считал их личинками насекомых.

Большой вклад в науку о гельминтозах и их лечении сделал таджикский врач, ученый и государственный деятель Ибн-Сина, известный в Европе под именем Авиценны (980-1037 гг.). Ему были известны аскариды, острицы, цестоды и ришта. По его мнению, гельминты зарождаются из кишечного содержимого и являются причиной таких тяжелых симптомов, как "собачий" аппетит, колики кишечные, зуд в анальном проходе, мозговые расстройства, лихорадка и др. Для лечения гельминтозов он предлагал и применял многие средства, изготовленные преимущественно из растений: горькую полынь, тмин, капусту с соком люпина, мужской папоротник, кору свежих веток гранатника, цейлонской корицы и др.

Первым учебником по гельминтологии можно назвать издание Gabucinus (1549 г.). Авторами первых руководств по медицинской гельминтологии был Andry во Франции (1700 г.) и Clericus в Швейцарии (1715 г.).

Научная гельминтология начала развиваться во второй половине ХVIII в., когда отец научной систематики Карл Линней создал новую систематику животного царства, принципы которой полностью вошли и в гельминтологию.

Ее развитие в конце ХVIII и начале ХІХ веков связано с работами П. Палласа, О. Мюллера, М. Блока, Ю. Цедера, Ф. Шранка и особенно К. Рудольфи (1771-1832 гг.), который, по мнению Р. С. Шульца и Е. В. Гвоздева (1970), является отцом гельминтологии.

В последующие годы по гельминтологии были изданы руководства Dujardin (1845 г.), Diesing (1850 г.), Bremser (1839 г.) и других авторов, способствовавшие дальнейшему накоплению фактического материала по различным разделам науки.

В литературе появились работы по вопросам анатомии, физиологии, биохимии и биологии гельминтов (Kuchenmeister, 1855 г., Neumann, 1892 г., Лейкарт, 1881 г., Taliaferro, 1929 г. и др.).

Накапливались факты по изучению циклов развития возбудителей аскаридоза, описторхоза, стронгилоидоза, анкилостомидозов, гименолепидоза, шистосомозов. По мнению Р. С. Шульца и Е. В. Гвоздева выяснение особенностей жизненных циклов гельминтов является одним из наиболее крупных достижений экспериментальной гельминтологии того времени.

Изучение феномена миграции гельминтов в организме хозяина и первая попытка классификации путей миграции была сделана К. И. Скрябиным и Р. С. Шульцем (1940 г.).

Многие годы доминировало мнение о том, что наиболее верным методом борьбы с гельминтозами является лечение зараженных (von Linden, 1921, 1923 гг.).

Однако важным этапом в развитии гельминтологической науки была разработка профилактического направления. В 1925 г. К. И. Скрябин вводит понятие "дегельминтизации", которой он придает значение главным образом как планового массового профилактического мероприятия, а в 1944 г. им был предложен новый, более совершенный принцип борьбы с гельминтозами - принцип девастации. В его основу положено активное наступление на возбудителей гельминтозов с целью их истребления на всех стадиях биологического цикла.

Наибольший вклад в развитие гельминтологии в России был сделан П. С. Палласом (1811-1841), И. С. Андриевским (1759-1809), Л. Боянусом (1776-1827), Э. К. Брандтом (1839-1891), Н. А. Холодковским (1858-1921) и другими.

Основоположником и организатором советской гельминтологической науки и практики является выдающийся ученый с мировым именем - академик Константин Иванович Скрябин.

Подлинного расцвета достигает гельминтология после второй мировой войны. Проводится все более широкое изучение биологии и жизненных циклов гельминтов всех типов, паразитирующих у человека, животных и растений, что является абсолютно необходимой предпосылкой для понимания, с одной стороны, эпидемиологии и эпизоотологии гельминтозов, и с другой - для познания патологии и иммунологии инвазий. Полученные многими исследователями данные обеспечили разработку рациональных и эффективных мероприятий по борьбе с гельминтозами.

Среди многих имен, заслуживающих упоминания, нельзя не назвать такие как В. П. Подъяпольская, Н. П. Шихобалова, Л. И. Прокопенко, Н. Н. Плотников, Н. Н. Озерецковская, Л. М. Исаев, Е. С. Лейкина, А. Я. Лысенко, Н. Н. Романенко и др.

Расширению знанию по различным вопросам гельминтологии способствовали экспедиции, организованные К. И. Скрябиным и его учениками в различные годы на территории СССР. В результате была изучено гельминтофауна людей и животных, выявлены очаги ряда гельминтозов, что способствовали развитию новой отрасли науки - гельминтогеографии [2].

Начиная с 50-60-х годов ХХ века стали уделять больше внимания созданию синтетических противоглистных препаратов. Ранее для этой цели в основном применялись средства растительного происхождения - экстракт мужского папоротника, цветки цитварной полыни, цветки пижмы, семена тыквы и др. Широкое применение имел сантонин - лактон, выделяемый из семян (цветков) цитварной полыни. Применяли также хеноподиевое масло, серу и другие средства.

Из синтетических средств в 60-х годах ХХ в. широкое применение получил гексилрезорцин. Некоторые из применявшихся средств обладали выраженной антигельминтной активностью. Сантонин весь эффективен при аскаридозе, экстракт мужского папоротника - при тениидозах и других гельминтозах. Гексилрезорцин эффективен при аскаридозе, трихоцефалезе, анкилостомидозе. Хеноподиевое масло содержит в больших количествах (более 50%) аскаридол, эффективный при аскаридозе и т. д. Однако эти средства высокотоксичные, вызывают целый ряд побочных эффектов. В связи появлением новых эффективных и менее токсичных препаратов из номенклатуры лекарственных средств постепенно были исключены хеноподиевое масло, сантонин, четыреххлористый углерод, экстракт мужского папоротника, гексилрезорцин. Некоторые другие устаревшие препараты (очищенная сера, цветки цитварной полыни и др.) имеют лишь ограниченное применение.

В 50-х годах ХХ в. широкое применение в качестве противоглистных средств стали получать соли пиперазина (адипинат, цитрат, малеат), эффективные при лечении аскаридоза и энтеробиоза и малотоксичные. В настоящие время в число антигельминтных средств входит целый ряд синтетических препаратов разных химических групп:

a) для лечения нематодозов: соли пиперазина (главным образом адипинат), нафтамон, дифезил, мебендазол, медамин, пирантел, пирвиний (памоат);

b) для лечения цестодозов: фенасал.

Новым высокоэффективным средством для лечения трематодозов и шистосоматозов является празиквантель.

Ограниченное применение продолжают иметь аминоакрихин (при цестодозах), дипразина цитрат (при филириадозах) и некоторые другие средства (цветки полыни, пижмы и др.) [5].

В Украине начало планомерной работы по борьбе с гельминтозами было положено в 1925 г. 25-й союзной гельминтологической экспедицией по обследованию горнорабочих Донбасса под руководством К. И. Скрябина. Почти одновременно проводились гельминтологические исследования в Одесской, Днепропетровской, Харьковской, Донецкой областях (Л. В. Громашевский, Е. С. Шульман, 1925-1930 гг.).

Научная и прикладная гельминтология в Украине получила особенно бурное развитие в послевоенные годы. Проведено большое число исследований по вопросам распространению гельминтозов, санитарной гельминтологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения, иммунитета, профилактики и организации борьбы с гельминтозами [2].

## ХРОНОЛОГИЧЕСКАЯ ТАБЛИЦА

|  |  |
| --- | --- |
| ГОД | ХАРАКТЕРИСТИКА СОБЫТИЙ |
| V век до н. э. | Гиппократ впервые ввел термины "helmins" и "ascaris". |
| 384-342 гг. до н. э. | Аристотель об аскаридах, острицах и ленточных гельминтах. |
| 980-1037 гг. | Авиценн для лечения гельминтозов предлагал и применял многие средства, изготовленные преимущественно из растений. |
| 1549 г. | Первый учебник по гельминтологии. |
| 1925 г. | К. И. Скрябин вводит понятие "дегельминтизации". |
| 1925 г.  | В Украине начало планомерной работы по борьбе с гельминтозами. |
| 50-е г. ХХ в. | Широко применяются в качестве противоглистных средств соли пиперазина (адипинат, цитрат, малеат). |
| 60-е г. ХХ в. | Широкое применение получил гексилрезорцин.  |
| Послевоенные годы | Научная и прикладная гельминтология в Украине получила особенно бурное развитие. |

# 3. Классификация антигельминтных препаратов

По основной локализации гельминтов в организме человека различают кишечные и внекишечные гельминтозы, в качестве возбудителей которых могут быть круглые черви (нематоды), плоские черви, к которым относятся ленточные черви (цестоды), и сосальщики (трематоды). Современные противоглистные препараты делят на группы соответственно их преимущественному действию на различные классы гельминтов:

1. противонематодозные;

2. противоцестодозные;

. противотрематидозные.

Однако следует учитывать, что некоторые препараты эффективны одновременно в отношении гельминтов разных групп. Выделяют также специальную группу препаратов, применяемых при внекишечных гельминтозах (хлоксил, дитразин). По механизму действия противоглистные средства подразделяют на ряд групп:

1. клеточные яды - четыреххлористый этилен;

2. средства, нарушающие функцию нервно-мышечной системы у круглых червей, - пиперазин и его соли, дитразин, левамизол, нафтамон;

. средства, парализующие нервно-мышечную систему преимущественно у плоских червей и разрушающие их покровные ткани, - препараты мужского папоротника, фенасал, битионол;

. средства, действующие преимущественно на энергетические процессы гельминтов, - аминоакрихин, пирвиния памоат, левамизол, кислород [7].

По химической структуре синтетические противоглистные препараты относятся к различным группам соединений:

1. производные этаноламина (нафтамон, дифезил и др.);

2. производные бензимидазола (мебендазол, медамин и др.);

. имидазотиазола (левамизол), салициламида (фенасал и др.);

. соли пиперазина и др.

В последнее время открыта новая группа высокоэффективных противоглистных средств - производные пиразиноизохинолина (празиквантель). Применяя различные противоглистные препараты, следует учитывать их специфическую активность, эффективность, переносимость, сопутствующие факторы, иммунологический статус организма и др.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МАШКОВСКОМУ

Все антигельминтные препараты делятся на три большие группы:

. Средства, применяемые при кишечных нематодозах:

· пиперазин (пиперазина адипинат);

· нафтамон;

· дифезил;

· мебендазол;

· пирантел;

· дитиазанин;

· пирвиний памоат;

· тимол;

· сера очищенная;

· цветки полыни цитварной;

· цветки пижмы.

. Средства, применяемые при кишечных цестодозах:

· экстракт мужского папоротника густой;

· фенасал;

· аминоакрихин;

· семя тыквы.

. Средства, применяемые при внекишечных гельминтозах:

· хлоксил;

· дитразина цитрат;

· антимонила-натрия тартрат [6].

4. Механизм биологической активности антигельминтных препаратов

Лечение гельминтозов заключается в освобождении организма от гельминтов (так называемая дегельминтация). Учитывая, что каждое из противоглистных средств активно в отношении определенных гельминтов, лечению гельминтоза должна предшествовать точное установление возбудителя заболевания.

## 4.1 Средства, применяемые при лечении кишечных гельминтозов

При нематодозе кишечника - аскаридозе - препаратом выбора является левамизол (декарис) [7]. Механизм антигельминтного действия основан на специфическом ингибировании сукцинатдегидрогеназы, в связи с чем блокируется важнейшая для нематод реакция восстановления фумарата и нарушается течение биоэнергетических процессов гельминтов. Независимо от локализации парализованные гельминты выводятся обычно в течение 24 ч после приема препарата. Оказывает иммуномодулирующее действие вследствие способности усиливать функции Т-лимфоцитов и клеток системы фагоцитикующих мононуклеаров [1].

При аскаридозе и энтеробиозе широко применяются пиперазин и его соли (адипинат, гексагидрат). Чаще всего использую пиперазина адипинат (нематоктон, энтацил).

На нематод пиперазин оказывает парализующее действие. Последнее препятствует активному продвижению их по кишечнику, а также проникновению в желчные ходы. Кроме того, при этом создаются благоприятные условия для выведения гельминтов из кишечника. Выделяются они в живом состоянии.

Всасывается пиперазин из кишечника хорошо. Препарат и продукты его превращения выделяются преимущественно почками.

Активным препаратом этой группы является также моно-четвертичное аммониевое соединение нафтамон (бефения гидроксинафтоат, алкопар). У гельминтов он взывает контрактуру мышц, которая сменяется параличом. Из желудочно-кишечного тракта всасывается плохо. Применяют нафтамон в основном при лечении анкилостомидоза и аскаридоза. При аскаридозе менее эффективен, чем левамизол и пиперазин [7].

Эффективным средством при аскаридозе является пирантел (комбантрин). Это синтетический препарат из группы циклических амидов. Плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Блокирует нервно-мышечный аппарат и вызывает паралич мускулатуры паразитов [1].

При лечении стронгилоидоза (инвазия кишечными угрицами) и энтеробиоза с успехом применяют моно-четвертичное аммониевое соединение пирвиния памоат (ванкин, ванквин) [7]. Относится к циановым красителям. Нарушает тканевое дыхание остриц, не всасывается из ЖКТ, выделяется с фекалиями, окрашивая их в красный цвет.

Широким спектром антигельминтного действия обладает мебендазол (вермокс). Избирательно поражает цитоплазматические микротубулы гельминтов. Угнетает усвоение гельминтами глюкозы - углеводный обмен гельминтов, сто приводит к истощению у них гликогена, уменьшению образования АТФ и тем самым оказывает губительное действие на паразитов. Препарат активен в отношении как половозрелых, так и незрелых форм [1].

При кишечных цестодозах нашли применение фенасал, аминоакрихин, препараты мужского папоротника [7].

Фенасал (вермитин, гельмиантин, йомезан, йомесан, йометан, никлозамид) - производное нитросалициланилида. Нарушает окислитальное фосфорилирование в митохондриях, что приводит к необратимым изменениям в организме гельминтов. Действует на два слоя тегумента гельминтов. Вызывает паралич нервно-мышечной ткани цестод. Гибель и разрушение паразитов начинаются со сколекса. Значительно снижает жизнеспособность яиц в организме гельминтов, выделяющихся после лечения с фекалиями и полуразрушенными стробилами. Резко действует на цестоды, разрывая их кутикулу. Кроме того, он снижает устойчивость ленточных гельминтов к протеолитическим ферментам пищеварительного тракта, которые разрушают цестоды [1].

При лечении цестодозов в качестве резервного препарата иногда используют аминоакрихин. Он менее токсичен, чем близкий по химическому строению акрихин. По эффективности уступает фенасалу. Обладает раздражающим действием.

## 4.2 Средства, применяемые при лечении внекишечных гельминтозов

Из внекишечных нематодозов наиболее распространенными являются разные филяриатозы (включая онхоцеркоз, при котором поражаются глаза, часто вплоть до слепоты).

К препаратам, губительно действующим на микрофилярии, относится дитразина цитрат (локсуран, карбамазин, гетразан, нотезин). Обладает специфическим действием в отношении тканевых гельминтов. Действует парализующее на них, что связано с наличием в структуре препарата пиперазинового кольца [7].

5. Методы получения субстанций

## 5.1 Аминоакрихин

Аминоакрихин - дигидрохлорид DL-2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-акридина.

Синтез аминоакрихина (V) осуществляют из 2-метокси-6,9-дихлор-нитроакридина (I), который с 2-амино-5-диэтиламинопентаном (II) в среде фенола превращают в 2-метокси-6-хлор-7-нитро-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-акридин (III). Фенол в этой реакции не только играет роль среды, но и является реагентом, образующим промежуточный продукт - феноксидихлоракридин, который при действии II переходит в III.



Полученный III гидрируют каталитически с никелем Ренея или восстанавливают хлористым оловом до 2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутиламино)-акридина (IV), который переводят в дигидрохлорид - аминоакрихин (V).

Одним из исходных соединений для синтеза 2-амино-5-диэтиламинопентана (II) является 2-кето-5-диэтиламинопентан (VI), который в свою очередь может быть получен из β-диэтиламиноэтанола или γ-ацетопропилового спирта (VII) и диэтиламина. В первом случае синтез проходит через β-диэтиламиноэтил-хлорид, который с натрийацетоуксуснойным эфиром образует 2-(β-диэтиламиноэтил)-ацетоуксусный эфир. Кетонное расщепление последнего приводит к VI.



Второй путь синтеза VI состоит в превращении VII в γ-ацетопропилбромид (VIII); реакция VIII с диэтиламином дает кетон VI. Более рациональным следует признать второй путь синтеза VI. Из кетона VI амин II получают или переводом VI в оксид с последующим его восстановлением до II, или восстановительным аминированием VI. Последний метод проще в исполнении и обеспечивает более высокий выход.

Вторым компонентом в синтезе IV служит 2-метокси-6,9-дихлор-7-нитроакридин (I), получаемый по следующей схеме:





При нитровании 2,4-дихлорбензойной кислоты (IX) образуется 2,4-дихлор-5-нитробензойная кислота (X), которая взаимодействует с п-анизидином (XI), и получающуюся 4-метокси-4-нитро-5-хлордифениламин-2-карбоновую кислоту (XII) нагреванием с хлорокисью фосфора переводят в I.

### Постадийное описание технологии получения аминоакрихина

. γ-Ацетопропилбромид (VIII).

К раствору 10 кг (97 мол) бромистого натрия в 8,5 л воды при 30-35° в течение 15 минут при перемешивании прибавляют 13 кг концентрированной серной кислоты и затем при 80-90° в течение 20 минут - 5 кг (48,5 мол) VII. При внешнем охлаждении вносят 15 кг льда, нижний слой отделяют от воды, промывают 4-5 л 10% раствора соды и сушат хлористым кальцием. Из кислого водного раствора VIII экстрагируют 8 л бензола, бензольный раствор промывают 10 % раствором соды и сушат хлористым кальцием. Всего получают 6,33 кг (75-80%) VIII, содержание по брому 93-95%.

. 2-Кето-5-диэтиламинопентан (VI).

К раствору 35,4 кг (492 мол) диэтиламина в 35 л безводного бензола при температуре не выше 10° постепенно приливают 40 кг (242 мол) высушенного VIII I. Перемешивание продолжают еще 16 часов при 20°, а затем 4 часа - при 70-75°. После охлаждения до 15-20° прибавляют 32,8 кг 30% раствора едкого натра, размешивают 1 час, бензольный раствор отделяют и перегоняют. Получают около 25,65 кг (65-70%) VIII в виде прозрачной, темнеющей при хранении жидкости с содержанием основного вещества 94-95%, т. кип. 103-105° (25 мм).

. 2-Амино-5-диэтиламинопентан (II).

,38 кг (38,2 мол) 95% VI, 0,2 кг пасты никеля Ренеля и 4,87 кг (57,3 мол) 20% водного раствора аммиака перемешивают в автоклаве при 90-96° и давлении водорода 15 атм. За 5 часов поглощается 0,1 кг (50 мол) водорода. По окончании гидрирования массу охлаждают до 50°, катализатор отдаляют, раствор II охлаждают до 20-25 и прибавляют в течение часа 2,5 кг (57,5 мол) 92% едкого натра, поддерживая температуру не выше 30°. Размешивают еще 30 минут, отстаивают в течение часа, после чего отделяют верхний слой - сырой II - от нижнего слоя водно-щелочного раствора. Верхний слой сушат твердым едким калием (~ 300г на 1 кг сырого II) при перемешивании в течение 2 часов и фракционируют в вакууме. Получают 5,96 кг (92 % на VI) 96-97% II, т. кип. 85-90° (20 мм). Восстановительное аминирование VI можно проводить также в среде п-бутилового спирта.

. 2,4-Дихлор-5-нитробензойная кислота (X).

кг (47 мол) IX, 35,35 кг 92% серной кислоты и 16,54 кг 20 % олеума нагревают 1,5 часа при 92-93°. К полученному раствору прибавляют в течение 2,5 часов смесь 5,64 кг 92% серной кислоты, 2, 64 кг 20% олеума и 2,97 кг азотной кислоты (d 1,5) при температуре не выше 25°. Затем массу нагревают до 90°, охлаждают до 70° и выливают в 115 л воды. Кислоту Х отфильтровывают, промывают 15 л воды, суспендируют в 100 л воды и в кипящую суспензию вносят постепенно 4,8 кг углекислого кальция. Раствор обесцвечивают 0,4 кг угля, фильтруют, осадок на фильтре промывают горячей водой. Объединенные водные растворы охлаждают, выпавшую кальциевую соль Х отфильтровывают, растворяют в 100 л горячей воды и водный раствор подкисляют по конго соляной кислотой (~ 3,4 кг). Х фильтруют, промывают водой и сушат. Получают 6,7 кг (60,7% на IX) Х, т. пл. 158-160°.

. 4'-Метокси-4-нитро-5-хлордифениламин-2-карбоновая кислота (XII). 11,3 кг (49 мол) Х, 6 кг (54 мол) ХІ, 8,5 безводного поташа, 4 кг безводного ацетата натрия, 56 л бутилового спирта и 35 г медного катализатора (получен обработкой водного раствора сернокислой меди цинковой пылью) нагревают 4 часа при 106-108°. Затем с паром отгоняют бутиловый спирт, а выпавшую калиевую соль XII отсасывают, промывают 6 л воды и 5 л этанола. Влажную соль растворяют в горячей воде (1:8), водный раствор фильтруют и подкисляют соляной кислотой (~ 2,2 л). выпавшую XII отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 8,75 кг (57%) XII, т. пл. 214-215°.

. 2-Метокси-7-нитро-6,9-дихлоракридин (I). Смесь 2 кг (6,2 мол) XII, 6,76 кг (43,6 мол) хлорокиси фосфора, 16,8 кг дихлорэтана постепенно, в течение 2,5 часов, нагревают до кипения и кипятят 2 часа. Затем в вакууме (100 мм) отгоняют дихлорэтан и избыток хлорокиси фосфора, остаток выливают на 25 кг льда, обрабатывают 20-25 л 10% водного аммиака и перемешивают 2 часа. Осадок I отсасывают, промывают 1% раствором аммиака (~ 5 л) и водой (3 л). Получают 1,83 кг (90% на XII) I, т. пл. 206-208°.

. 2-Метокси-6-хлор-7-нитро-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутил)-аминоакридин (III). 1,7 кг (5,26 мол) I и 3,4 кг фенола нагревают при 100° 40 минут, затем прибавляют 0,92 кг (5,82 мол) II. Продолжают нагревание при 97-98° 4 часа и выливают в горячем состоянии в 25,5 л 10% раствора едкого натра. Выделившийся III промывают 10 л 2% раствора едкого натра, а затем теплой водой. Промытый III кипятят с 7 л ацетона при перемешивании 30 минут и фильтруют в горячем состоянии от нерастворившегося осадка - замещенного акридина, промывают ацетоном и ацетоновый раствор III охлаждают до 0°. III отфильтровывают и промывают ацетоном. Получают 1,145 кг (49% на I) III, т. пл. 112-114°. Ацетоновые маточники подкисляют соляной кислотой и оставляю стоять 4-5 дней. Выпадает гидрохлорид III, который растворяют в воде (1:20). Раствор фильтруют и медленно при охлаждении до 5-10° и быстром перемешивании прибавляют к 10% раствору едкого натра. Выпавший III промывают водой и перекристаллизовывают из ацетона в соотношении 1:3. получают 0,238 кг III, т. пл. 109-111°. После перекристаллизации из ацетона т. пл. 112-114°.

. Дигидрохлорид 2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(α-метил-δ-диэтиламинобутил)- аминоакридин (V).

а) Каталитическое восстановление. Смесь 0,6 кг III, 0,12 кг никеля Ренея и 2,4 л безводного спирта гидрируют при 25-28° и давлении водорода 7-10 атм. в течение 6-8 часов. По окончанию реакции катализатор отфильтровывают, реакционную массу охлаждают до 4-5° и подкисляют 30% спиртовым раствором хлористого водорода по конго. Выделившийся дигидрохлорид V промывают безводным ацетоном. Получают 514-534 г (78,9-81,8% на III) V.

б) Восстановление хлористым оловом. Смесь 0,93 кг III, 7,25 л соляной кислоты, 3,72 л этилового спирта и 3,7 кг двухлористого олова кипятят 2 часа. Осадок через 6 часов отфильтровывают, промывают 1 л спирта и сушат при 60°. Получают 1,2 кг комплексной соли, растворяют в 14 л горячей воды и при размешивании прибавляют 5,7 л 10% раствора едкого натра. Выпавший IV отделяют и промывают и промывают водой, получают 0,89 кг IV. Последний растворяют в 3,56 л ацетона при кипении, фильтруют и при 2-3° прибавляют 2-3 л смеси ацетона с соляной кислотой (9:1). Получают 0,651 г (54%) V [8].

## 5.2 Фенасал

Фенасал - N -(2'-хлор-4'-нитрофенил)-амид-5-хлорсалициловой кислоты.

Наиболее удобным методом синтеза фенасала (III) является взаимодействие 5-хлорсалициловой кислоты (II) с 2-хлор-4-нитроанилином в присутствии хлорокиси фосфора. II получают хлорированием салициловой кислоты (I) в среде хлорбензола.



### Постадийное описание технологии получения фенасала

. 5-Хлорсалициловая кислота (II). 100 г (0,71 мол) I растворяют при нагревании в 850 мл хлорбензола и пропускают при 115-117° с перемешиванием в течение 2,5-3,5 часов хлор до привеса 24-27 г (0,67-0,76 мол). Реакционную смесь охлаждают до 15-17°. Выделившийся II отфильтровывают и промывают 200 мл хлорбензола. Получают 109 г (87%) II, т. пл. 167-172°.

. N -(2'-хлор-4'-нитрофенил)-амид-5-хлорсалициловой кислоты (III). 75,9 г (0,44 мол) 92,3% 2-хлор-4-нитроанилина растворяют при 100° в 300 мл хлорбензола, раствор перемешивают 15 минут с углем (3,5 г) и фильтруют. К реакционной массе прибавляют 69 г (0,4 мол) II и за 20 минут при 60-80° приливают 40,2 г (0,26 мол) хлорокиси фосфора. После этого температуру повышают до 102-104° и оставляют при этой температуре на 1 час. Затем охлаждают до 15-17°, добавляют 250 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают нагреванием с 500 мл воды до кипения, снова отсасывают, промывают 50 мл 5% раствора бикарбоната натрия, затем водой до рН 7,0 и горячим хлорбензолом до полного отделения 2-хлор-4-нитроанилина (контроль качественной реакции на ароматическую аминогруппу: диазотирование и сочетание с β-нафтолом). Получают 92 г (70%) III, т. пл. 226-229° [8].

## 5.3 Нафтамон

Нафтамон - бензилдиметил-2-феноксиэтиламмоний-β-оксинафтоат.

Исходным соединением в синтезе нафтамона является фенол (I), взаимодействием которого с дибромэтаном получают β-феноксиэтилбромид (II). Последний, реагируя с диметиламином, образует β-феноксиэтилдиметиламин (III). При действии на III бензилхлорида образуется хлористый β-феноксиэтилдиметилбензиламмоний (IV), который с натриевой солью 2-оксинафтойной-3 кислоты преврашается в нафтамон (V). V можно получать также по иной схеме из II и N,N-диметилбензиламина. Однако первый вариант обеспечивает более высокий выход препарата.



### Постадийное описание технологии получения нафтамона

. β-Феноксиэтилбромид (II). Смесь 94 г (1 мол) I, 376 г (2 мол) дибромэтана и 240 мл воды нагревают до кипения при перемешивании прибавляют за 3 часа раствор 45 г (1,15 мол) едкого натра в 145 мл воды и кипятят 5 часов. Реакционную массу охлаждают до 15-17°, нижний слой отделяют и фракционируют. Получают 134 г (66,6%) II, т. кип. 140-144° (40мм) и т. пл. 33,5-35°.

. β-Феноксиэтилдиметиламин (III). 225 мл (1,5 мол) 33% водного раствора диметиламина нагревают до 40-50° и при размешивании в течение 2 часов прибавляют раствор 100,5 г (0,5 мол) II в 100 мл бензола. Смесь нагревают 8 часов при 48-50°, охлаждают до 15-17°, бензольный слой отделяют, водный - экстрагируют бензолом (800 мл). бензольные экстракты промывают 10 мл 10% раствора едкого натра и водой (2Х100 мл), бензол отгоняют, а остаток перегоняют в вакууме. Получают 71,9 (87,1%) III, т. кип. 114-116° (17 мм).

. Хлористый β-феноксиэтилдиметилбензиламмоний (IV). К 165 г (1 мол) III при перемешивании прибавляют за 30 минут 127 г (1мол) хлористого бензила. Мессу нагревают при 80-82° в течение 2 часов, охлаждают и образовавшуюся четвертичную соль растворяют в 1 л воды. Водный раствор IV промывают бензолом (300 мл), обрабатывают углем (15 г) и фильтруют. Бензол отгоняют. Получают 260 г (90%) IV, т. пл. 129-130°.

. Бензилдиметил-2-феноксиэтиламмоний-β-оксинафтоат (V). Раствор 63,6 г (0,6 мол) соды и 2 л воды нагревают до 60-70° и к нему постепенно прибавляют 203 г (1,08 мол) 2-оксинафтойной-3 кислоты. Раствор кипятят 10 минут с углем (10 г) и фильтруют. К прозрачному охлажденному до 20° раствору натриевой соли 2-оксинафтойной-3 кислоты приливают при перемешивании в течение 1 часа водный раствор IV (262 г; 0,9 мол IV), размешивают 1 час и оставляют для кристаллизации на 12 часов. Выпавший V отфильтровывают, промывают водой до отсутствия иона хлора и ацетона. Получают 35,9 г (90%) V, т. пл. 168-170° [8].

## 5.4 Левамизол

Левамизол - (-)-2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2,1-b]тиазол (V) является производным имидазола и является L-изомером DL-тетрамизола (-+)-2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2,1-b]тиазол (IV), который предложено получать различными способами. Первый способ исходит из α-бромацетофенола, взаимодействием которого с 2-имино-1,3-тиазолидином получают продукт N-акрилирования 1-фенацил-2-имино-1,3-тиазолидин (I). Ацилированием продукта уксусным ангидридом получают 2-ацетилиминопроизводное (II). Восстановление кетонной карбонильной группы в последнем боргидрином натрия приводит к получению ключевого продукта синтеза - 1-(2-фенил-2-гироксиэтил)-2-ацетилимино-1,3-тиазолидина (III). Замещением в последнем гидроксильной группы на хлор с помощью хлористого тионила и последующей обработкой продукта уксусным ангидридом осуществляют реакцию гетероциклизации в рацемическую смесь (-+)-2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2,1-b]тиазолов (IV), называемую также тетрамизолом. Обработкой последней D-10-камфорсульфокислотой выделяют искомый L-изомер - левамизол.



Следующий способ получения левамизола отличается лишь методом получения 1-(2-фенил-2-гироксиэтил)-2-имино-1,3-тиазолидина (VI).

Второй способ исходит из взаимодействия окиси стирола с 2-имино-1,3-тиазолидином и последующей обработкой полученного продукта (VI) хлористым тионилом и далее уксусным ангидридом, что приводит к получению тетрамизола (IV).



Третий способ заключается в первоначальном взаимодействии окиси стирола с этиленимином с получением N-(2-фенил-2-гидроксиэтил)этиленимина (VII), взаимодействием которого с тиоцианатом калия или с тиомочевинной получают 1-(2-фенил-2-гироксиэтил)-2-имино-1,3-тиазолидин (VI). Далее уже описанным выше путем (обработкой продукта сначала хлористым тионилом, а затем уксусным ангидридом) получают тетрамизол (IV).



Принципиальным отличием четвертого способа получения тетрамизола от выше описанных заключается в осуществлении реакции гетероциклизации в присутствии гидроокиси натрия вместо уксусного ангидрида, что делает более понятным возможный механизм реализуемой гетероциклизации. В предлагаемом методе 1-(2-фенил-2-гироксиэтил)-2-имино-1,3-тиазолидин (VI) получают путем взаимодействия окиси стирола с этаноламином, дальнейшим замещением гидроксильной группы на хлор в полученном производном диэтаноламина (VIII) хлористым тионилом, частичным кислотным гидролизом образующегося при этом дихлорида (IX) до первичного хлорида (X) и, наконец, взаимодействием последнего с тиомочевинной получают 1-(2-фенил-2-гироксиэтил)-2-имино-1,3-тиазолидин (VI). Взаимодействием последнего с хлорсульфоновой кислотой получают 1-(2-фенил-2-хлорэтил)-2-имино-1,3-тиазолидина (XI), который циклируется в искомый тетрамизол при обработке щелочью.



Наконец, предложен еще и пятый способ получения 1-(2-фенил-2-гироксиэтил)-2-имино-1,3-тиазолидина (VI), заключающийся во взаимодействии 2-амино-1-фенилэтанола с 2-бромэтилизотиоцианатом, приводящим непосредственно к образованию ключевого 1-(2-фенил-2-гироксиэтил)-2-имино-1,3-тиазолидина (VI), который трансформируется в тетрамизол последовательным взаимодействием с хлористым тионилом и далее с уксусным ангидридом [9].



# 6. Фармакопейный анализ антигельминтных препаратов

## 6.1 Анализ тимола



-Изопропил-5-метилфенол С10Н14О М. в. 150,22

Описание. Крупные бесцветные кристаллы или кристаллический порошок с характерным запахом и пряно-жгучим вкусом, летуч с водяным паром.

Растворимость. Очень мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, эфире, жирных маслах и ледяной уксусной кислоте, растворим в растворе едкого натра.

Подлинность. В холодной воде тимол погружается вниз, при повышении температуры до 45° плавится и поднимается на поверхность.

мг препарата растворяют в 1 мл ледяной уксусной кислоты, прибавляют 6 капель концентрированной серной кислоты и 1 каплю концентрированной азотной кислоты; в отраженном свете наблюдается сине-зеленое окрашивание, в проходящем свете - темно-красное.

,2 г препарата нагревают на водяной бане с 1 мл раствора едкого натра, получается бесцветный прозрачный раствор, приобретающий при дальнейшем нагревании желтовато-розовое окрашивание. К подогретому раствору прибавляют 2-3 капли хлороформа и взбалтывают, появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Температура плавления. 49-51°.

Кислотность или щелочность. Раствор 0,4 г препарата в 10 мл 50% спирта должен иметь нейтральную реакцию.

Фенол. 0,4 г препарата взбалтывают с 10 мл теплой воды и после охлаждения фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 1 каплю раствора хлорида окисного железа, не должно тотчас появляться фиолетовое окрашивание.

Нелетучий остаток. 0,5 г препарата нагревают на водяной бане до полного улетучивания и сушат при 100-105°. Остаток должен быть невесомым. Количественное определение. Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 5 мл раствора едкого натра в мерной колбе емкостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой, прибавляют 0,5 г бромида калия, 40 мл разведенной соляной кислоты, 3 капли раствора метилового оранжевого и при сильном взбалтывании титруют 0,1 н. раствором бромата калия. К концу титрования прибавляют еще 2 капли раствора метилового оранжевого. Исчезновение розового окрашивания жидкости указывает на конец титрования. мл 0,1 н. раствора бромата калия соответствует 0,003755 г С10Н14О, которого в препарате должно быть не менее 99,0%. Хранение. Список Б. в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Высшая разовая доза внутрь. 1,0 г.

Высшая суточная доза внутрь. 4,0 г.

Антисептическое и противоглистное средство [10].

## 6.2 Анализ пирантела эмбоната

EMBONAS

Молекулярная формула. С11Н14N2S·C23H16O6.

Относительная молекулярная масса. 594,7.

Структурная формула.



Химическое наименование. (Е)-1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[2-(2-тиенил)винил]пиримидина соединение с 4,4'-метиленбис[3-гидрокси-2-нафтоатом] (1:1); (Е)-1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[2-(2-тиенил)этенил]пиримидин, 4,4'-метиленбис[3-гидрокси-2-нафталенкарбоксилат] (1:1); per. № CAS 22204-24-6.

Синоним. Пирантела помоат.

Описание. Желтый кристаллический порошок.

Растворимость. Практически не растворим в воде и метаноле Р; растворим в диметилсульфоксиде Р; мало растворим в диметилформамиде Р.

Категория. Противогельминтное средство.

Хранение. Препарат следует хранить в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

### ТРЕБОВАНИЯ

Общее требование. Пирантела эмбонат содержит не менее 97,0 и не более 103,0% С11Н14N2S·C23H16O6 в перерасчете на высушенное вещество.

Подлинность.

· Можно применять либо испытания А и Г, либо испытания Б, В, Г.

А. Проводят испытание, как описано в разделе "Спектрофотометрия в инфракрасной области спектра" (т. 1, с. 45). Инфракрасный спектр поглощения соответствует спектру, полученному со стандартным образцом пирантела эмбоната СО, или спектру сравнения пирантела эмбоната.

Б. Спектр поглощения раствора испытуемого вещества в метаноле Р с концентрацией 13 мкг/мл при наблюдении между 230 и 360 нм дает 2 максимума при длинах волны около 288 и 300 нм. Отношение поглощения при 288 нм к такому при 300 нм составляет около 1,0.

В. Растворяют 5 мг испытуемого вещества в 1,0 мл соляной кислоты (~ 70 г/л) ИР и добавляют 1,0 мл раствора формальдегида в серной кислоте ИР; появляется лиловое окрашивание.

Г. Температура плавления около 250°С (плавится с разрушением).

Сульфатная зола. Не более 5,0 мг/г.

Потеря при высушивании. Высушивают при 60°С и пониженном давлении (не выше 0,6 кПа или около 5 мм рт. ст.) в течение 3 ч; потеря не более 20 мг/г.

Посторонние примеси. Проводят испытание, как описано в разделе "Тонкослойная хроматография" (т. 1, с. 92), используя в качестве сорбента силикагеля Р2, а в качестве подвижной фазы - смесь 20 объемов этилацетата Р, 5 объемов метанола Р и 1,5 объема диэтиламина Р. Наносят на пластинку отдельно по 100 мкл каждого из 2 растворов в смеси 5 объемов хлороформа Р, 5 объемов метанола Р и 0,5 объема аммиака (~ 260 г/л) ИР, содержащих (А) 20 мг испытуемого вещества в 1 мл и (Б) 0,2 мг испытуемого вещества в 1 мл. После извлечения пластинки из хроматографической камеры дают ей высохнуть в струе воздуха в течение 10 мин и оценивают хроматограмму в ультрафиолетовом свете (254 нм). Любое пятно, которое дает раствор А, кроме основного пятна, не должно быть более интенсивным, чем пятно, которое дает раствор Б.

Количественное определение. Определение проводят при неярком свете и без длительных задержек, используют стеклянную посуду, обладающей низкой фотохимической активностью.

Помещают около 0,1 г испытуемого вещества (точная навеска) в мерную колбу объемом 200 мл, растворяют в смеси 10 мл диоксана Р и 10 мл аммиака (~ 100 г/л) ИР и разводят до объема колбы хлорной кислотой (~ 140 г/л) ИР и перемешивают. Переносят 25 мл раствора в делительную воронку объемом 250 мл, добавляют 100 мл хлороформа Р и хорошо встряхивают. Сливают хлороформный слой во вторую делительную воронку. Повторяют экстрагирование водной фазы второй порцией хлороформа Р в 100 мл и собирают хлороформные экстракты в ту же делительную воронку. Добавляют 40 мл соляной кислоты (0,05 моль/л) ТР к собранным вместе хлороформным экстрактам и хорошо встряхивают. Сливают хлороформную фазу в третью делительную воронку и экстрагируют еще одной порцией соляной кислоты (0,05 моль/л) ТР в 40 мл, удаляют хлороформную фазу. Собирают водные фазы в мерную колбу объемом 100 мл, промывают делительную воронку, сливая в мерную колбу, и разводят до объема колбы соляной кислотой (0,05 моль/л) ТР. Измеряют поглощение этого раствора в кювете с толщиной слоя 1 см при максимуме около 311 нм против контрольной кюветы, содержащей соляную кислоту (0,05 моль/л) ТР. Рассчитывают содержание С11Н14N2S·C23H16O6 в испытуемом веществе путем сравнения со стандартным образцом пирантела эмбоната СО, исследованным аналогичным образом [11].

## 6.3 Анализ пиперазина адипината

ADIPATE



10H20N2O4 М. м. 232,3

Пиперазин адипинат содержит не менее 98,0% и не более 101,0% пиперазина адипината в перерасчете на сухое вещество.

Свойства.

Описание. Кристаллический порошок белого цвета.

Растворимость. Растворим в воде Р, практически не растворим в 96% спирте Р.

(Плавится при температуре приблизительно 250°С с разложением).

Идентификация.

Первая идентификация: А.

Вторая идентификация: В, С.

А. Инфракрасный спектр поглощения субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру ФСЗ пиперезина адипината.

В. на хроматограме исследуемого раствора (b), полученной при исследовании "Сопутствующие примеси", после орошения растворами хингидрину должно проявляться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограме раствора сравнения (а), соответствующая ей по размеру и окраске.

С. К 10 мл раствора S, приготовленного в соответствии с разделом "Испытание на чистоту", прибавляют 5 мл соляной кислоты Р и встряхивают с тремя порциями по 10 мл каждая эфиру Р. Эфирные фазы соединяют, упаривают досуха, остаток промывают 5 мл воды Р и сушат при температуре от 100° до 105°. Температура плавления полученного остатка должна быть от 150° до 154°.

Испытание на чистоту.

Раствор S. 2,5 г субстанции растворяют в воде Р и доводят объем раствора тем самым растворителем до 50 мл.

Прозрачность раствора. Раствор S должен быть прозрачным.

Цветность раствора. Окраска раствора S должна быть не интенсивнее от эталона В.

Сопутствующие примеси. Определение проводят методом тонкослойной хроматографии, применяя как тонкий слой силикагель.

Определяемый раствор (а). 1,0 г субстанции растворяют в 6 мл раствора аммиака концентрированного Р и доводят объем раствора этанолом Р до 10 мл.

Определяемый раствор (b). 1,0 мл определяемого раствора (а) доводят смесью этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) к объему 10 мл.

Раствор сравнения (а). 0,1 г ФСЗ пиперазина адипината растворяют в смеси этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 10 мл.

Раствор сравнения (b). 25 мг этилендиамина Р растворяют в смеси этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

Раствор сравнения (с). 25 мг триэтилендиамина Р растворяют в смеси этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) и доводят объем раствора той же смесью растворителей до 100 мл.

Раствор сравнения (d). 12,5 мг триэтилендиамина Р растворяют в 5,0 мл определяемого раствора (а) и доводят объем раствора смесью этанол Р - раствор аммиака концентрированный Р (2:3) до 50 мл.

На линию старта хроматографической пластинки наносят 5 мкл (500 мкг) определяемого раствора (а), 5 мкл (50 мкг) определяемого раствора (b), 5 мкл (50 мкг) раствора сравнения (а), 5 мкл (1,25 мкг) раствора сравнения (b), 5 мкл (1,25 мкг) раствора сравнения (с), 5 мкл (1,25 триэтилендиамина и 50 мкг пиперазина адипината) раствора сравнения (d). Пластинку помещают в камеру со свежеприготовленной смесью растворителей раствор аммиака концентрированный Р - ацетон Р (20:80). Когда фронт растворителей пройдет 15 см от линии старта, пластинку вытаскивают из камеры, сушат при температуре 105° и орошают последовательно раствором 3 г/л хингидрина Р и смесью кислота уксусная ледяная Р - бутанол Р (3:100) и раствором 1,5 г/л хингидрина Р в этаноле Р и сушат при температуре 105° на протяжении 10 минут.

На хроматограме определяемого раствора (а) какое небудь пятно, кроме основного, не должно быть интенсивнее пятна на хроматограме раствора сравнения (b) (0,25%).

Пластинку орошают 0,05 М раствором йоду и выдерживают на протяжении 10 минут.

На хроматограме определяемого раствора (а) пятно, отвечающее триэтилендиамину, не должно быть интенсивнее за пятно на хроматограме раствора сравнения (с) (0,25%). Не учитывают пятно на линии старта.

Результаты анализа считают вероятными, если на хроматограме раствора сравнения (d) проявляются два четко разделенных пятна.

Тяжелые металлы. Не больше 0,002%. 12 мл раствора S должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца Р.

Потеря массы при сушке. Не более 0,5%. Определение проводят с 1,0 г субстанции полумикрометодом.

Сульфатная зола. Не более 0,1%. Определение проводят с 1,0 г субстанции.

Количественное определении. 0,1 г субстанции, осторожно нагревая, растворяют в 10 мл уксусной кислоты безводной Р и доводят объем раствора тем самым растворителем до 70 мл. полученный раствор титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты до перехода окраски раствора от коричнево-желтого до зеленого, используя как индикатор 0,25 мл раствора нафтобензеина Р.

мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 11,61 мг C10H20N2O4.

Хранение. В плотно закупоренной таре [12].

## 6.4 Анализ экстракта мужского папоротника густого

FILICIS MARIS SPISSUM

Описание. Густая малоподвижная масса зеленого или зеленого с коричневым оттенком цвета, своеобразного запаха, неприятно царапающего вкуса. Нерастворима в воде, хорошо растворима в эфире и спирте.

Подлинность. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл 95% спирта, прибавляют 0,2 г талька. Энергично взбалтывают и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 9 мл 95% спирта и 1 каплю раствора хлорида окисного железа; появляется темно-бурое окрашивание. Потеря в весе при высушивании и тяжелые металлы. Как указано в статье "Extracta".

Эфир. Препарат не должен иметь запаха эфира.

Количественное определение. Около 5 г (точная навеска) предварительно хорошо перемешанного препарата помещают в склянку емкостью 200 мл, растворяют в 40 мл эфира, прибавляют 100 мл раствора гидрата окиси бария и сильно взбалтывают в течение 5 минут, а затем переносят в делительную воронку. После разделения слоев водный слой фильтруют в цилиндр емкостью 100 мл. Измеренный оббьем фильтрата количественно переносят в делительную воронку, прибавляют 15 мл разведенной соляной кислоты и обрабатывают эфиром 3 раза (30, 20 и 15 мл). Эфирные извлечения переносят в колбу, содержащую 2 г безводного сульфата натрия, оставляют на 3-5 минут и фильтруют через фильтр диаметром 8 см в высушенную до постоянного веса колбу. Колбу с сульфатом натрия и фильтрат тщательно промывают эфиром, присоединяя последний к основным эфирным извлечениям, затем эфир отгоняют и остаток в колбе сушат до постоянного веса при 100° (сырой филицин).

Содержание сырого филицина должно быть 25-28%.

Экстракт с большим содержанием филицина должен быть смешан с экстрактом, содержащим меньшее количество филицина, или с вазелиновым маслом. Экстракт с меньшим содержанием филицина может быть смешан с экстрактом, содержащим большое количество его.

Хранение. Список Б. в плотно укупоренных склянках, в защищенном от света месте. Высшая разовая доза внутрь. 8,0 г (однократно).

Противоглистное средство [10].

# 7. Сводная таблица антигельминтных препаратов

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Структурная формула | МНН, синонимы | Систематическое название | Методы получения | Методы анализа | Разное  |
| 1. |  | Пиперазина адипинат (Piperazini adipinas). Синонимы: · Adipalit · Entacyl · Entarin · Nometan · Vermitox. |  | [9], [13]. | [10], [12], [14]. | При лечении аскаридоза препарат назначают 2 дня подряд по 2 раза в день. |
| 2. |  | Нафтамон (Naphtammonum). Синонимы: · Alcopar · Debefenium. | 2-феноксиэтил диметил бензиламмония-2-оксинафтоат. | [8]. | [10]. | Применяют при лечении аскаридоза, анкилостомидоза,энтеробиоза,трихоцефалеза. |
| 3. |  | Дифезил (Diphezylum). | N-(β-феноксиэтил)-N,N-диметил-N-(2-окси-3-ацетил-5-хлорбензил)-аммония-3-окси-2-нафтоат. |  |  | По химическому строению является производным нафтамона. Применяется при лечении трихоцефалеза. |
| 4. |  | Мебендазол (Mebendazolum). Синонимы: · Вермокс · Antiox · Mebutar · Nemasole · Pantelmin · Telmin · Vertex. | Метил-5-бензоил-2-бензимидазол карбамат. | [9]. | [11]. | При энтегобиозе назначают однократно взрослым и подросткам в дозе 0,1 г; детям в возрасте 2-10 лет - по 25-50 мг. |
| 5. |  | Пирантел (Pyrantelum). Синонимы: · Комбант · рин · Pyrequan · Strongid. | 1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[транс-2-(2-тиенил)-винил]-пиримидин. | [9]. | [11]. | Эффективен при энтеробиозе, аскаридозе, некаторозе и в меньшей степени при трихоцефалезе. |
| 6. |  | Дитиазанин (Dithiazaninum). Синонимы: · Anelmid · Delves · Netocyd · Telmid. | 3-этил-2-[5‘-(3’’-єтил-2-бензотиазолиниден)-1',2'-пентадиенил]-бензотиазолин-йодид. |  |  | Чаще применяют для лечения трихоцефалеза и стронгилоидоза. По активности он превосходит генцианвиолет. |
| 7. |  | Пирвиний помоат (Pyrvinii Pamoas). Синонимы: · Ванкил · Ванквин · Pirvil · Povanil · Vanquin · Vermolfin. | 6-диметиламино-2-[2-(2,5-диметил-1-фенил-3-пирролил)-винил]-1-метилхинолиний-4,4-метил-бис-(3-окси-2-нафтоат). |  |  | Назначают при энтеробиозе внутрь однократно после зав трака из расчета 5 мг на 1 кг массы тела. |
| 8. |  | Тимол (Thymolum). | 1-изопропил-5-метилфенол. |  | [10]. | Содержится в тимиановом масле, получаемом из травы тиамина обыкновенного и семейства губоцветных |
| 9. |  | Фенасал (Phenasalum). Синонимы: · Йомезан · Aten · Cestocid · Grandal · Kontal · Lintex. | 5,2-дихлор-4-нитросалициланилид. | [8]. |  | Применяют при тениаринхозе и геменолепидозе. |
| 10 |  | Аминоакрихин (Aminoacrichi num). | 2-метокси-6-хлор-7-амино-9-(1-метил-4-диэтиламинобутиламино)-акридина дигидрохлорид. |  |  | По химиотерапевтическим свойствам близок к акрихину. При гименолепидозе аминоакрихин назначают преимущественно при наличии противопоказаний к применению препаратов мужского папоротника |
| 11 |  | Хлоксил (Chloxylum). | 1,4-бис-(трихлорметил)бензол или гексахлор-пара-ксилол. |  |  | Применяют для лечения гельминтозов печени: опистохроза, фасциолеза, клонорхоза.  |
| 12 |  | Дитразина цитрат (Ditrazini citrat). Синонимы: · Локсуран · Caricid · Decazine · Filabran · Notezine. | 1-метил-4-диэтилкарбамонилпиперазина цитрат. |  | [10]. | Назначают при филяриатозах внутрь из расчета 3 мг на 1 кг массы тела 3 раза в сутки в течение 10 дней. |
| 13 |  | Левамизол. Синонимы: · Декарис · Солаксил · Эргамизол · Трамизол · Иммунол.  | (-)-2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2,1-b]тиазол. | [9]. |  | Левамизол является препаратом выбора при аскаридозе. |
| 14 | C4H2O6NaSb . 2½ H2O | Антимонила-натрия тартрат (Stibio-natrium tartaricum). Синонимы: · Натрий винносурьмянокислый · Виниосурьмянонатриевая соль · Natriumtartaricostilium |  |  |  | Вводят внутривенно в виде 1% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида с добавлением 5% глюкозы. |
| 15 |  | Сера очищенная (Sulfur depuratum). |  |  | [10]. | В качестве противоглистного средства применяют при энтеробиозе. Используется также как легкое слабительное средство. |
| 16 |  | Цветки полыни цитварной (Flores Cinae). |  |  | [10], [15]. | Применяют как противоглистное средство против аскарид. Соцветия растирают в ступке; принимают в смеси с вареньем, сахаром, медом, сиропом. |
| 17 |  | Цветки пижмы (Flores Tanaceti). |  |  | [15]. | Применяют в виде настоя при аскаридозе и острицах: 1 столовая ложка на 1 стакан кипящей воды; по 1 столовой ложке 3 раза в день. |
| 18 |  | Экстракт мужского папоротника густой (Extractum Filicis maris Spissum). Синонимы: · Экстракт мужского папоротника эфирный · Extractum Filicis maris aethereum. |  |  | [10]. | Получают из высушенного корневища мужского папоротника Dryopteris filix mas (L), Schott., сем. настоящих папоротник ков (Polypodiaceae). |
| 19 |  | Семя тыквы (Semen Cucurbitae). |  |  | [15]. | Применяют семена тыквы главным образом при наличии противопоказаний к применению экстракта мужского папоротника |

# Литература

1. Поляков В. Е., Лысенко А. Я. Гельминтозы и детей и подростков. - М.: Медицина, 2003. - 256 с.

. Паразитарные болезни человека: Монография /Лукшина Р. Г., Локгева М. М., Павликовская Т. Н./ Под общей ред. Р. Г. Лукшиной. - 2-е изд., перераб. и доп. - Х.: Издательский Дом "ИНЖЭК", 2005. - 472 с.

3. Физиология человека. В 3-х томах. Т. 3. Пер с англ. /Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. - М.: Мир, 1996. - 198 с.

. Чебышев Н. В., Богоявленский Ю. К., Гришина Е. А. Гельминтозы: органносистемные процессы в их патогенезе и лечении. - М.: Медицина, 1998. - 240 с.

. Машковский М. Д. Лекарства ХХ века. - М.: ООО "Издательство Новая Волна", 1998. - 320 с.

. Машковский М. Д. Лекарственные средства. В двух частях. Ч. II. - 12-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1998. - 688 с.

. Харкевич Д. А. Фармакология: Учебник. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: Медицина, 1993. - 544 с.

. Рубцов М. В., Байчиков А. Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты (справочник). - М.: Медицина, 1971. - 328 с.

. Вартанян Р. С. Синтез основных лекарственных средств. - М.: Медицинское информационное агенство, 2004. - 845 с.

. Государственная фармакопея СССР. Десятое издание. - М.: Медицина, 1968. - 1080 с.

11. Pharmacopoea internationalis editio tertia: В 3 т. - Женева, 1983. - Т. 2: Спецификация для контроля качества фармацевтических препаратов. - 364 с.

12. Державна фармакопея України /Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр ". - 1-е вид. - Харків: РІРЕГ, 2001. - 556 с.

13. Кацнельсон М. М. Приготовление синтетических химико-фармацевтических препаратов. - 2-е узд. - М.: Государственное техническое издетельство, 1923. - 302 с.

14. Pharmacopoea internationalis editio tertia: В 3 т. - Женева, 1983. - Т.3: Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов. - 435 с.

. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/ МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. - 400 с.

# Словарь терминов

 stercoralis (син. угрица кишечная) - вид паразитических нематод сем. Strongloididae отр. Rhadbitida: паразит тонкого кишечника человека, возбудитель стронгилоидоза.

Анкилостомоз (ancylostomosis) - гельминтоз из группы анкилостомидозов, вызываемый паразитирующей в тонкой кишке, характеризующийся аллергией, диспепетическими явлениями и развитием железодефицитной гипохромной анемии.

Аскаридоз - гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемый аскаридами, характеризующийся в ранней стадии явлениями аллергии, а в поздней - диспептическими явлениями и осложнениями при проникновении гельминтов в другие органы, а также в результате закупорки или спазма кишечника.

Микрофиляриемия (микрофилярии + греч. haima кровь) - наличие микрофилярий в периферической крови.

Микрофилярия (микро + филярий) - личинка филярий.

Нематодоз (nematodosis) - общее название гельминтозов, вызываемых нематодами.

Нематоды (Nematoda; греч. nema, nematos нить) - класс круглых червей, объединяющий раздельнополые организмы с округлым в сечении, веретеновидным или нитевидным несегментированным телом, покрытым кутикулой, включает свободноживущие и многочисленные паразитические виды, в т. ч. возбудителей нематодозов человека.

Описторхис (Opisthorchis) - род трематод, паразитирующих в желчных ходах и протоках поджелудочной железы; промежуточные стадии развиваются в моллюсках и рыбах; отдельные виды являются возбудителями описторхоза у человека.

Противоглистные средства (antihelminthica; син.: антигельминтики, антигельминтные средства) - лекарственные средства, применяемые для лечения глистных инвазий человека и животных.

Стронгилодоз (strongyloidosis; син.: ангвиллюлез, диарея кохинхинская) - гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемыи Strongyloides stercoralis; протекает с явлениями аллергии, а позже - с диспептическими расстройствами; человек заражается при проникновении личинок через кожу или при проглатывании их с пищей.

Филяриатоз (filariatosis) - общее название гельминтозов, вызываемых филяриями (вухерориоз, онхоцеркоз и др.).

Филярии (Filariidae) - подряд нематод отр. Spirurida, объединяющий паразитов полостей тела и тканей млекопитающих, личиночные стадии которых длительно циркулируют в крови и передаются кровососущими насекомыми; включает виды, являющиеся возбудителями филяриатозов человека.

Филяритозы (филяриозы, филяриодозы) - группа тропических гельминтозов, вызываемыз круглыми червями, для которых характерен трансмассивный механизм передачи и хроническое течение.

Химус (греч. Chymos сок) - содержимое желудка или кишечника, представляющее собой кашицеобразную массу частично переваренной пищи, смешанной с пищеварительными соками.

Холецистокинин (холецисто- + греч. Kineo двигать; син. панкреозимин) - биологически активное вещество, образующееся в слизистой оболочке двенадцатиперстной и тонкой кишки при поступлении в них желудочного содержимого, вызывающее сокращение и опорожнение желудочного пузыря.

Цестодозы (ceslodoses) - гельминтозы, возбудители которых относятся к подклассу цестод кл. Cestoldеa типа плоских червей.

Цестоды (Cestoda; син. черви ленточные) - подкласс паразитических червей кл. Cestoidea типа плоских червей; характеризуются лентовидным телом, состоящим из члеников и сколекса, отсутствием полости тела и пищеварительной системы, развитием со сменой хозяев; являются возбудителями цестодозов.

Энтеробиоз (enterobiosis; син. оксиуроз) - гельминтоз из группы кишечных нематодозов, вызываемый острицей (Enterobius vermicularis); проявляется перианальным зудом и диспептическими явлениями; встречается повсеместно.