

УДК: 619:615.3:616.002.9:619.7:619.8

ИВЕРМЕК-ГЕЛЬ ПРИ АКАРОЗАХ ПЛОТОЯДНЫХ**Сидоркин В.А.**

ФГОУ ВПО «Саратовский ГАУ им. Н.И.Вавилова», г. Саратов, Россия

Данилова А.М. Якунин К.А., Полутов Д.Б.

ЗАО «Нита-Фарм», г. Саратов, Россия

Проведено изучение токсикологических характеристик «Ивермек-геля» на лабораторных и целевых животных. Изучена акарицидная активность препарата в опытах in vitro на изолированных клещах Psoroptes cuniculi и Otodectes cynotis. Установлено, что «Ивермек-гель» относится к малоопасным для животных веществам. Всесторонне изучена эффективность препарата на собаках и кошках против клещей из родов Otodectes, Sarcoptes, Notoedres и Demodex. Установлено, что препарат является эффективным средством при акарозах собак и кошек. Сроки выздоровления животных по сравнению с аналогами сокращаются при отодектозе на 7-12 дней; саркоптозе и нотоэдрозе – на 6-9 дней и при демодектозе – на 2,5-5 дней.

Studying of toxicological characteristics of "Ivermek-gel" on laboratory and target animals is spent. It is studied acaricidal activity of a preparation in experiences in vitro on isolated pincers Psoroptes cuniculi and Otodectes cynotis. It is established that Ivermek-gel concerns to малоопасным for animals to substances. Efficiency of a preparation on dogs and cats against pincers from sorts Otodectes, Sarcoptes, Notoedres and Demodex is comprehensively studied. It is established that the preparation is an effective remedy at acarosis dogs and cats. Thus terms of recovery of animals in comparison with analogues are reduced for 7-12; 6-9 2.5-5 days accordingly. Besides, efficiency of a new medical product at Demodex appeared on 19-50 % above those at traditionally used preparations.

Введение. У мелких домашних животных и грызунов вызываемые паразитическими клещами заболевания являются наиболее распространенными. Сложность лечения данных заболеваний, возможность рецидивов и кратковременность действия традиционно применяемых препаратов делают эту проблему актуальной в ветеринарной медицине и биотехнологии. Чаще всего для лечения данных паразитозов применяются средства общей и местной терапии. Из средств общей терапии применяются продукты микробиологического синтеза – макроциклические лактоны, или авермектины в виде внутримышечных или подкожных инъекций, но они не всегда обладают достаточной терапевтической эффективностью при саркоптоидозах и в ряде случаев у них отмечается кратковременность действия и отсутствие противовоспалительного эффекта [1-6]. Кроме того, применение таких препаратов непродуктивным животным чревато неблагоприятными последствиями для их организма. Имея достаточно высокий коэффициент кумуляции, они накапливаются в печени и других внутренних органах, приводя к их дисфункции, и в конечном итоге к интоксикации организма, а в некоторых случаях даже к гибели животного [6].

Мицеллярная лекарственная форма для наружного применения, содержащая в качестве активнейшего вещества 0,2% ивермектина и дополнительные компоненты, обладающие противовоспалительными, ранозаживляющими и антизудовыми свойствами, созданная в ЗАО «Нита-Фарм», решает эту проблему.

Материал и методы. Целью данной работы послужило изучение токсикологических свойств «Ивермек-геля» на лабораторных и целевых животных, острой и остаточной акарицидной активности препарата in vitro, а также изучение акарицидной активности препарата против клещей из родов *Otodectes*, *Sarcoptes*, *Notoedres* и *Demodex*.

Вначале нами проведено изучение острой токсичности на лабораторных животных и субхронической токсичности на собаках. Изучение острой токсичности проводили методом пробит-анализа, предложенного Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З. Рота с определением ЛД₀, ЛД₁₆, ЛД₅₀, ЛД₈₄ и ЛД₁₀₀ на основании «Методических рекомендаций по изучению общетоксического действия фармакологических веществ», утвержденных Минздравом РФ 29 декабря 1997 года. Опыт по изучению влияния препарата «Ивермек-гель» на организм собак провели на базе питомника «Военный завод №9» г. Энгельса Саратовской области. В исследованиях было задействовано 6 собак, подобранных по принципу аналогов: 3 животным ежедневно в течение 14 дней препарат наносили на выстриженные участки кожи (S=10см²) в дозе 1,0 см³ на животное, 3 другим собакам – в течение того же срока и в той же дозе на внутреннюю поверхность ушной раковины. Контролем служили 3 клинически здоровых животных, которым ничего не вводили. Для определения влияния препарата «Ивермек-гель» на гематологические и биохимические показатели у собак из подкожной вены голени отбирали кровь как до, так и через 5, 10 и 20 суток после начала применения препарата. Из гематологических показателей определяли количество эритроцитов, лейкоцитов и выводили лейкоцитарную формулу. Для изучения гепатотоксического действия препарата определяли ферменты переаминирования, а именно аспаратаминотрансферазу (АсАТ) и аланинаминотрансферазу (АлАТ). Кроме того, определяли содержание в крови общего белка. После этого по целому ряду методик провели определение сенсibilизирующих (аллергизирующих) свойств препарата «Ивермек-гель» на кроликах и морских свинках. Вначале на 6 морских свинках в реакции непрямого дегрануляции тучных клеток по методу Фрадкина (1978) – препарат наносили на кожу однократно в дозе 0,5 мл на животное. Для получения тучных клеток использовали белых крыс массой 140-200 г.

Во-вторых, для дальнейшей оценки сенсibilизирующего действия ивермека, мы использовали методику, разработанную в НИИ медицины труда АМН РФ. Для этой цели проводили нанесение препарата в глаз интактной морской свинки. Эксперимент проводили на 5 животных (масса 3-4 кг). На конъюнктиву правого глаза каждого животного в течение 3-х дней вносили по 0,1 г препарата при помощи инсулинового шприца. На конъюнктиву левого глаза для контроля наносили по 0,1 мл физиологического раствора. Наблюдение за животными проводили в течение недели. При введении препарата в ухо применяли в дозе 1,0 мл 4 подопытным кроликам (возраст 6 месяцев, вес 3-3,5 кг), 3 контрольным вводили физиологический раствор в той же дозе.

Испытание местнораздражающих свойств препарата «Ивермек-гель» проводили на 4 собаках (возраст 2 года, вес 15 кг). Трех собакам на кожу наносили препарат в дозе 1,0 см³ на животное, четвертая служила контролем, ей наносился физиологический раствор в тех же дозах. Перед применением участки кожи предварительно выстригались ножницами и выбривались, площадь участка 10 см². После 7 ежедневных аппликаций препарат в той же дозе однократно наносили на другой участок кожи, расположенный с противоположной стороны, который также предварительно выстригался и выбривался. Животных осматривали после каждого нанесения через 0,5 часов, 3 и 5 часов.

Изучение острой и остаточной акарицидной активности препарата «Ивермек-гель» в опытах *in vitro* проводили на изолированных клещах *Psoroptes cuniculi* и *Otodectes cynotis*. В первой серии опытов на дно одноразовых стерильных чашек Петри помещали фильтр, на который наносили по 1,0 мл двух вариантов препарата «Ивермек-гель» (0,1 и 0,2% по ивермектину). На фильтр контрольной чашки наносили физиологический раствор. Через 15 минут в каждую чашку на фильтр подсаживали по 10 клещей и засекали время гибели паразитов. Края чашки смазывали вазелином для предотвращения расползания клещей. Опыты ставили трехкратно при температуре 20°C. Учет гибели клещей провели через 24 часа. Во второй серии опытов острую акарицидную активность препарата определяли методом погружения клещей *P.cuniculi* на 1 минуту в испытуемые варианты препарата разной концентрации. В третьем опыте с целью дальнейшего уточнения острого действия использовали только окончательный 0,1% вариант препарата. «Ивермек-гель» вносили в чашки Петри с паразитами (n=10 в каждой) с разной экспозицией: 3; 5; 7; 10; 15; 20 и 30 минут. После этого клещей в чашках промывали теплым стерильным физиологическим раствором и просматривали на наличие их жизнеспособности. Остаточное акарицидное действие (продолжительность действия) препарата сначала изучали в лабораторных условиях, используя метод принудительного контактирования клещей *O.cynotis* в течение 15 минут с обработанными водной эмульсией препарата поверхностями, при норме расхода 1 мл на 10 см².

Изучение эффективности препарата против клещей из родов *Otodectes*, *Sarcoptes*, *Notoedres* и *Demodex* провели в период с апреля 2005 по сентябрь 2008 года на базе ветеринарных учреждений ряда городов России (Саратов, Волгоград, Иваново, Ставрополь, Краснодар). Всего в исследованиях было задействовано 409 голов собак разных пород и половозрастных групп, 174 головы кошек разных пород и половозрастных групп, спонтанно инвазированных тем или иным акарозом. В том числе: при отодектозе плотоядных – 240 собак и 84 кошек; при саркоптозе собак – 96 голов разных пород и возрастов; при нотоэдрозе кошек – 78 голов разных пород и возрастов; при демодекозе плотоядных – 73 собаки и 12 кошек. Диагноз на заболевания ставили комплексно: учитывали эпизоотологические данные и клинические симптомы заболевания. Окончательный диагноз на инвазионное заболевание ставили при обнаружении (витальным или мортальным способами) в соскобах из ушных раковин или с пораженных участков кожи живых или мертвых клещей из родов *Psoroptes*, *Sarcoptes*, *Notoedres* или *Demodex*.

После окончательной постановки диагноза больным животным применяли препарат «Ивермек-гель» по следующей схеме.

- При отодектозе собак на пораженные участки кожи ушных раковин одно - или двукратно (с интервалом от 5 до 10 дней) наносили препарат в дозе 0,5–1,0 мл на одну ушную раковину в зависимости от возраста собаки и размера ушной раковины. В качестве препаратов сравнения использовали растворы синтетических пиретроидов (бутокс 1:1000 и неостомазан 1:400).

- При отодектозе кошек на пораженные участки кожи ушных раковин одно - или двукратно (с интервалом 5 – 7 дней) наносили препарат в дозе 0,2–0,3 мл на одну ушную раковину в зависимости от возраста кошки и размера ушной раковины. В качестве препаратов сравнения использовали растворы синтетических пиретроидов (бутокс 1:1000 и неостомазан 1:400) и мазь аверсектиновую для наружного применения.

- При саркоптозе собак и нотоэдрозе кошек Ивермек-гель применяли путем нанесения его тонким слоем на пораженные участки кожи (с охватом от 2 до 5 см здоровой кожи) один раз в 6–10 дней, 2 –4 раза. В качестве препарата сравнения использовали мазь аверсектиновую для наружного применения.

- При демодекозе собак и кошек препарат применяли путем нанесения его тонким слоем на пораженные участки кожи (с охватом 2–3 см здоровой кожи) один раз в 5–10 дней, 2-5 –кратно. В качестве препаратов сравнения использовали растворы синтетических пиретроидов (бутокс 1:1000 и неостомазан 1:400) и мазь аверсектиновую для наружного применения.

Эффективность всех препаратов, используемых для терапии отодектоза, саркоптоза и нотоэдроза плотоядных, контролировали посредством учета времени исчезновения клинических признаков заболевания и исследования соскобов с кожи внутренней поверхности ушной раковины или с пораженных участков кожи (на границе здоровой и пораженной ткани) животных через 7 и 14 дней после обработки. Эффективность всех используемых для терапии демодекоза плотоядных препаратов контролировали посредством учета времени исчезновения клинических признаков заболевания и выборочного исследования, проводимых по специальной методике (С.В.Ларионов, О.Н. Нечаева с соавт., 1997) соскобов с пораженных участков кожи животных в разные сроки после обработки.

Результаты исследований. В результате исследования острой токсичности установили, что препарат относится к малоопасным для теплокровных животных (4 класс опасности), так как ЛД₅₀ для него составило 10,93±1,23 мл / кг веса мыши.

Как показывают результаты исследования по влиянию препарата на организм собак, гематологическая картина после субхронического применения препарата у подопытных животных существенно не изменялась (табл. 1). Что касается ферментов переаминирования, то у животных отмечалось некоторое увеличение активности АсАТ и незначительные колебания активности АлАТ как через 5, так и 10, и 20 суток после нанесения препарата «Ивермек-гель». Однако разница между этими колебаниями была статистически недостоверна, что дает основание утверждать об отсутствии гепатотоксического действия у препарата. Содержание общего белка находилось в пределах физиологической нормы, а снижение его уровня с 58,9±0,6 г/л до 58,1±0,4 г/л (на 5 день) было статистически недостоверным.

Таблица 1 - Влияние препарата «Ивермек-гель» на гематологические и биохимические показатели собак (P>0,05)

| Показатели | До дачи препарата | В день дачи препарата | Через | | |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| | | | 5 суток | 10 суток | 20 суток |
| Эритроциты, ($\times 10^{12}/л$) | 6,1 \pm 0,04 | 6,8 \pm 0,03 | 6,5 \pm 0,4 | 6,2 \pm 0,6 | 6,9 \pm 0,6 |
| Лейкоциты, ($\times 10^9/л$) | 11,4 \pm 0,2 | 11,2 \pm 0,1 | 11,0 \pm 0,2 | 11,2 \pm 0,3 | 11,5 \pm 0,4 |
| Лимфоциты, (%) | 15,4 \pm 2,6 | 16,4 \pm 6,4 | 14,0 \pm 3,8 | 12,4 \pm 4,2 | 14,8 \pm 2,9 |
| Нейтрофилы, (%) | 73,1 \pm 0,9 | 73,8 \pm 0,4 | 76,4 \pm 0,3 | 77,2 \pm 1,4 | 73,8 \pm 0,5 |
| Эозинофилы, (%) | 4,4 \pm 0,2 | 4,0 \pm 0,4 | 4,6 \pm 0,2 | 5,4 \pm 0,9 | 4,2 \pm 0,4 |
| Моноциты, (%) | 4,6 \pm 0,02 | 3,8 \pm 0,01 | 4,1 \pm 0,2 | 4,8 \pm 0,01 | 4,9 \pm 0,9 |

Таким образом, ежедневное применение препарата «Ивермек-гель» в течение 14 дней не оказывает влияния на гомеостаз организма и не обладает токсическим воздействием.

Судя по результатам реакции непрямой дегрануляции тучных клеток, при введении препарат сенсibilизации организма морских свинок не вызывал. Во время инсталляции геля в конъюнктивальный мешок поведение животных оставалось спокойным. Через 10-15 минут у всех 5-ти свинок появлялась легкая гиперемия конъюнктивы без признаков отека и гиперсекреции, роговица оставалась прозрачной. Данные явления исчезали к моменту следующей аппликации. В дальнейшем в процессе динамического наблюдения в течение недели признаков воспалительной реакции глаза не обнаружено. В контроле конъюнктивы глаз оставались без изменений. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что препарат «Ивермек-гель» оказывает лишь незначительное и непродолжительное раздражающее действие на слизистую оболочку глаза. При введении препарата в ухо видимых изменений со стороны ушных раковин у подопытных и контрольных животных также не отмечали.

В ходе изучения местно-раздражающих свойств результат осмотра собак показал, что аллергических реакций на нанесение препарата в виде покраснения, припухлости и зуда не наблюдалось ни через 30 минут, ни через 3 и 5 часов после каждого нанесения. После этого тем же животным препарат вводили в ухо в дозе 1,0 мл, видимых изменений со стороны ушных раковин у подопытных и контрольных животных не отмечали.

В результате исследований по акарицидной активности установлено, что гибель клещей начинается через 10 минут, а все паразиты погибают в течение 30 минут после внесения их в чашку Петри с препаратом. Какой-либо разницы в эффективности обоих вариантов препарата не установлено. Разницы в остром акарицидном действии разных концентраций препарата также не выявили. В третьем опыте установлена 100% гибель клещей *P. cuniculi* при экспозиции 15 и более минут; при меньшей экспозиции погибало 20, 40, 60 и 90% паразитов соответственно для экспозиции в 3, 5 и 7 минут (табл. 2).

Таблица 2 - Острая акарицидная активность препарата «Ивермек-гель» в опытах на *P. cuniculi*

| Препарат концентрация (%) | Кол-во клещей | Смертность нарастающим итогом (%) | | |
|---------------------------|---------------|-----------------------------------|----------|---------|
| | | 24 часа | 48 часов | 72 часа |
| «Ивермек-гель» | | | | |
| 0,10 | 50 | 60 | 100 | 100 |
| 0,15 | 50 | 60 | 100 | 100 |
| 0,20 | 50 | 70 | 100 | 100 |

Как показали полученные результаты, препарат «Ивермек-гель» обладает выраженным острым акарицидным действием против саркоптоидных клещей. В результате опытов по изучению длительности остаточного действия препарата на обработанных деревянных поверхностях было установлено, что при контактировании клещей *O. cynotis* с поверхностью, обработанной препаратом «Ивермек-гель», гибель клещей (100-60%) наблюдается в течение 15 суток.

В результате одно - двукратного применения с интервалом 5-7 дней препарата «Ивермек-гель» установлена его 100% эффективность против *Otodectes canis* у собак разных пород и половозрастных групп. Живых клещей в соскобах кожи с внутренней поверхности ушной раковины не обнаруживали в основном уже после первого применения препарата.

При применении препаратов сравнения (растворы синтетических пиретроидов) получены сходные результаты, но уже при 3-4 кратном их применении с интервалом 5-7 дней. Срок выздоровления собак от применения препарата «Ивермек-гель» при этом по сравнению с другими препаратами и способами лечения сокращался в среднем на 12 дней. Аналогичные данные получены и при терапии отодектоза кошек. Срок выздоровления кошек от применения препарата «Ивермек-гель» при этом по сравнению с другими препаратами и способами лечения сокращался в среднем на 7-12 дней. Установлена высокая активность препарата «Ивермек-гель» и против клещей из рода *Sarcoptes*. 2-3 -кратная обработка собак разных пород и половозрастных групп позволила полностью оздоровить от данного акароза всех 30 пролеченных животных (табл. 3).

Таблица 3 - Эффективность «Ивермек-геля» при саркоптозе собак

| Препарат | Кол-во животных | Кратность применения | Средняя продолжительность лечения, дни | Выздоровело | Эффективность, % |
|---------------------|-----------------|-----------------------------------|--|-------------|------------------|
| Ивермек-гель | 86 | 2-3 раза с интервалом 5-7 дней | 15 | 86 | 100 |
| Мазь аверсектиновая | 10 | 3-4 -кратно с интервалом 5-7 дней | 21 | 9 | 90 |

Срок выздоровления животных при этом по сравнению с другими препаратами и способами лечения сокращался в среднем на 6 дней.

Высокую активность испытанный препарат проявил и против клещей из рода *Notoedres*. Двукратная обработка кошек разных пород и половозрастных групп позволила полностью оздоровить от данного акароза 97,5% из 72 пролеченных животных. При трехкратной с интервалом 5-7 дней обработке кошек получена 100% эффективность препарата.

Срок выздоровления животных при применении препарата «Ивермек-гель» по сравнению с другими препаратами и способами лечения сокращался в среднем на 9 дней.

В результате исследований по изучению акарицидной активности нового препарата против клещей из рода *Demodex*, установлена высокая эффективность терапии демодекоза собак препаратом «Ивермек-гель» (табл. 4).

Таблица 4 - Эффективность «Ивермек-геля» при демодекозе собак и кошек

| Препарат или способ лечения | Вид животного | Кол-во животных | Кратность применения | Средняя продолжительность лечения, дни | Эффективность, % |
|---|---------------|-----------------|-----------------------------------|--|------------------|
| Ивермек-гель | Собаки | 53 | 3-4 раза с интервалом 5-7 дней | 21 | 81,2 |
| | Кошки | 6 | | 24,5 | 83,3 |
| Неостомазан (1:400) или Бутокс (1:1000) | Собаки | 10 | 4-5 -кратно с интервалом 7 дней | 26 | 40,0 |
| | Кошки | 6 | | 27 | 33,3 |
| Мазь аверсектиновая | Собаки | 10 | 4-5 -кратно с интервалом 5-7 дней | 24 | 62,5 |

Эффективность нового акарицидного геля была выше, чем у аверсектиновой мази и растворов пиретроидов (Неостомазан или Бутокс) на 18,7% и 41,2% соответственно. Срок выздоровления животных при применении препарата «Ивермек-гель» по сравнению с другими препаратами сокращался в среднем на 3-5 дней.

Сходные данные получены и при терапии демодекоза кошек. Причем эффективность нового акарицидного геля «Ивермек-гель» была выше, чем у растворов пиретроидов (Неостомазан или Бутокс) на 50%. Срок выздоровления животных при применении препарата «Ивермек-гель» по сравнению с другими препаратами сокращался в среднем на 2,5 дня.

Заключение. Препарат «Ивермек-гель» по степени токсичности относится к малоопасным для теплокровных животных (4 класс опасности). Ежедневное применение препарата в течение 14 дней не оказывает отрицательного влияния на гомеостаз организма собак и не обладает токсическим воздействием. Изученное лекарственное средство не обладает местнораздражающими и сенсibiliзирующими свойствами. Полная гибель клещей *in vitro* происходит после 30 минутной экспозиции препарата. Остаточное акарицидное действие лекарственного средства на обработанных поверхностях поддерживается в течение 15 дней. Препарат «Ивермек-гель» проявляет 100% эффективность против *Otodectes canis* у собак разных пород и половозрастных групп. 2-3 –кратная обработка препаратом «Ивермек-гель» против клещей из рода *Sarcoptes* у собак приводит к их полному выздоровлению. При нотоэдрозе трехкратная с интервалом 5-7 дней обработка кошек обладает 100% эффективностью. Установлена высокая эффективность терапии демодекоза собак и кошек препаратом «Ивермек-гель». Сроки выздоровления животных по сравнению с аналогами сокращаются при отодектозе на 7-12 дней; саркоптозе и нотоэдрозе – на 6-9 дней и при демодекозе – на 2,5-5 дней.

Литература. 1. Березкина С.В. Микрокапсулированный нафтамон при трихостронгилидозах овец.//Материалы научной конференции. Профилактика гельминтозов с/х животных в зонах отгонного животноводства и мелиорации земель. М.-1986.-С. 23-24. 2. Березкина С.В., Головкина Л.П., Дриняева В.А., Юркин В.А., Волокова Г.Н. Природные авермектины для лечения экто- и эндопаразитов животных.//Материалы конференции «Систематика, таксономия и фауна паразитов», М. Медицина, 1984.-Т. 1.-С. 138-139. 3. Березкина С.В., Головкина Л.П. Противопаразитарные препараты на основе аверсектина С.//Ветинформ, 1998.- № 1.-С. 4. 4. Бычкова Л.В., Нечаева О.Н., Шустова Ю. Комплексный метод борьбы с демодекозом собак.//Материалы научно-производственной конференции, посвященной 55-летию ГУ краснодарской НИВС Краснодар -2001.-Т. № 1.-С. 199-200. 5. Волков Ф.А., Апалькин В.А. Ивермектин в ветеринарии.-1995.-Новосибирск. - С. 5-6. 6. Голубцова А.В., Золототрубов А.П. Демодекоз кошек, клинический случай.//Материалы научно-производственной конференции по актуальным проблемам ветеринарии и зоотехнии. Казань.-2001.-Ч. 1.-С. 198.

УДК 619:576.895.773.4

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИГЕНА ИЗ ЛИЧИНОК *HYPODERMA BOVIS* ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ГИПОДЕРМАТОЗА КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА МЕТОДОМ ИФА

Степанова Е.А., Якубовский М.В., Трус И.А., Мяцова Т.Я., Степанов С.Н.
РДУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С.Н. Вышелесского»,
г. Минск, Республика Беларусь

В статье приводятся данные по разработке антигена из личинок подкожного овода (*Hypoderma bovis*) для диагностики спонтанного гиподерматоза крупного рогатого скота методом ИФА с использованием сывороток крови или молока.

In article, the data on development of cattle grubs (*Hypoderma bovis*) antigen and results of ELISA-test with use of serum and milk samples at spontaneous cattle hypodermatosis are submitted.