

Деревянные предметы обеззараживают обжиганием – до побурения. Металлические предметы, в том числе клетки для кроликов обжигают обычной паяльной лампой, при этом обращают внимание на углы и щели. Хороший результат дает предварительное увлажнение клеток водой. При быстром испарении в углублениях и трещинах образуется горячий пар, губительно действующий на микроорганизмы. Кипячением в 1%-ном растворе соды обеззараживают различные металлические и деревянные предметы, а также одежду.

Для дезинфекции помещений можно также использовать ультрафиолетовое облучение, создаваемое ртутно-кварцевыми, увиолевыми лампами.

Деревянное оборудование, пришедшее в негодность, малоценные предметы, трупы животных уничтожают сжиганием.

При проведении дезинфекции необходимо строго соблюдать меры личной гигиены (работать в спецодежде, респираторе либо марлевой повязке, резиновых перчатках, сапогах и обязательно в головном уборе).

В общем плане ветеринарно-санитарных мероприятий необходимо обязательно предусматривать борьбу с грызунами, уничтожение бродячих собак и кошек, проведение дегельминтизации и вакцинации сторожевых собак.

*Заключение.* Вышеуказанное подтверждает то, что псороптоз кроликов широко распространен на территории Республики Беларусь и недооценивание этой проблемы может привести к увеличению экономических потерь от заболевания, снижению рентабельности кролиководства, а как следствие, будет увеличиваться стоимость продукции. Это обуславливает необходимость более детального изучения проблемы псороптоза кроликов, изыскания новых эффективных средств лечения и необходимости разработки научно обоснованного комплекса для профилактики этой инвазии.

Только целенаправленная, своевременная работа, поможет предотвратить заболевание животных, позволит сэкономить многие миллионы рублей ежегодно и не допустить финансовых потерь.

*Литература.* 1. Ильющенко В.И. К морфологии клещей рода *Psoroptes bovis* / Ветеринария, № 4, 1984, с. 36-37. 2. Никольский С.Н., Водянов А.А. Псороптозы овец и крупного рогатого скота. – Москва, «Колос», 1979 – 126 с. 3. Тимофеев Б.А. Псороптозы животных. Ветеринария сельскохозяйственных животных. № 6, 2006, с. 22-26. 4. Ятусевич А.И., Дубина И.Н. Паразитарные болезни кроликов / Монография. – Витебск: УО ВГАВМ, 2006. – 120 с. (с ил.) 5. Ятусевич А.И., Карасев Н.Ф., Якубовский М.В. Паразитология и инвазионные болезни животных: учебник для студентов по специальности «Ветеринарная медицина» учреждений обеспечивающих получение высшего образования / А.И. Ятусевич, Н.Ф. Карасев, М.В. Якубовский; Под ред. А.И. Ятусевича. – Минск: ИВЦ Минфина, 2007. – 580 с.; ил.

ПОСТУПИЛА 30 мая 2007 г

УДК 619:615.28

## ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И АКАРИЦИДНЫЕ СВОЙСТВА МАЗИ АВЕРМЕКТИНОВОЙ

Ятусевич И.А.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»

Поиск и синтез противопаразитарных средств представляет комплекс усилий ученых многих научных направлений и требует больших затрат. В связи с этим во многих государствах мира крупнейшие фармацевтические кампании вкладывают огромные средства в разработку новых препаратов для терапии и профилактики паразитозов животных. Эти исследования должны вестись постоянно, так как возбудители инвазионных болезней достаточно быстро адаптируются к применяемым препаратам.

Установлено, что предложенный нами препарат «Мазь авермектиновая», не обладает общими токсическими, кожно-резорбтивными и местно-раздражающими свойствами, стабильна при хранении. Обладает высокими акарицидными свойствами при псороптозе кроликов и отодектозе серебристо-черных лисиц в 0,05 % концентрации при двукратной обработке с интервалом в 7 дней. По параметрам оральной токсичности относится к IV классу опасности (вещества малоопасные).

*Searching for and syntheses anthelmintic tools presents the complex an effort scientist of the many scientific directions and requires the greater expenses. In this connection in many state of the world to the most largest pharmaceutical campaigns put the enormous facilities in development new preparation for therapy and preventive maintenances parasitic diseases animal. These researches must be constantly, since incitants invasion diseases it is enough are quickly adapted to applicable preparation.*

*It is Fixed that offered by us preparation "Unguent avermectinici", does not possess general toxic, skin-resorbition and local-irritating characteristic stable at keeping. Possesses the high activity against mites upon Psoroptosis rabbit and Otodectosis silvery-black vixens in concentrations 0,05 % at twice to processing with interval at 7 days. On parameter oral to toxicity pertains to IV class to dangers (the substance few dangerous).*

*Введение.* Агропромышленный комплекс Республики Беларусь представлен в основном важнейшими отраслями животноводства: скотоводство, свиноводство, птицеводство. Интенсивно развивается рыбоводство и пушное звероводство. Но, несмотря на высокую технологичность отраслей, продуктивность животных не всегда достаточно высокая. Вместе с тем, следует также отметить, что потери в виде падежа животных во всех отраслях животноводства довольно значительные. Среди причин падежа животных, недостаточно высокой их продуктивности, следует отметить широкое распространение паразитарных болезней (Жариков

И.С., Егоров Ю.Г., 1977, Якубовский М.В., 1997, Ятусевич А.И., 1999).

В системе мероприятий по борьбе с паразитарными болезнями, важнейшим является применение антигельминтиков, антипротозойных средств и инсектоакарицидов (Кирилловских В.А., 1998, Ятусевич А.И. с соавт., 2006).

В течение многих лет разработку противопаразитарных средств в нашем государстве, должного внимания не уделялось, что постоянно держало ветеринарную службу республики в напряжении и требовало больших финансовых затрат для приобретения препаратов из-за рубежа. Вместе с тем следует отметить огромные экономические убытки от падежа животных и снижение их продуктивности по причине заражения животных паразитами.

Поиск и синтез противопаразитарных средств представляет комплекс усилий ученых многих научных направлений и требует больших диагностических затрат (Демидов Н.В., 1982). В связи с этим во многих государствах мира крупнейшие фармацевтические кампании вкладывают огромные средства в разработку новых препаратов для терапии и профилактики паразитозов животных. Эти исследования должны вестись постоянно, так как возбудители инвазионных болезней достаточно быстро адаптируются к применяемым препаратам (Демидов Н.В., 1982; Кирилловских В.А., 1998; Акбаев М.Ш. с соавт., 2002).

В тоже время существует проблема отрицательного влияния этих веществ не только на организм животных, но и, в конечном итоге, на человека.

В целях предупреждения отрицательных последствий применения химических противопаразитарных средств в разных странах сложились или создаются системы предупредительных мероприятий, среди которых одной из главных является токсикологическая оценка химических веществ и композиций, включающая их предварительный отбор для последующего производства и применения, ограничение допустимых уровней воздействия в производственной сфере и окружающей среде.

Еще одним весьма перспективным решением данной проблемы является использование веществ, выделенных из природных объектов и их аналогов, а также применение в качестве основы лекарственных форм растительного сырья для производства инсектоакарицидов. По данным А.И. Ятусевича с соавт. (1993), на территории Республики Беларусь произрастает свыше 45 лекарственных растений, обладающих противопаразитарными свойствами, значительная часть из которых могла бы использоваться в качестве местных источников лекарственного сырья.

В настоящее время в качестве эффективного средства для борьбы с экто- и эндопаразитами животных и растений зарекомендовала себя группа соединений природного происхождения, продуцируемая культурой *Streptomyces avermitilis*. Впервые культуру *Str. avermitilis* выделили из почвенных образцов в Японии и детально изучили в научно-исследовательском отделе фирмы «Мерк Шарп энд Компани». Среди продуктов жизнедеятельности, продуцируемых *Str. avermitilis* в процессе ферментации, были обнаружены соединения, названные авермектинами.

Однако некоторые применяемые на практике препараты не оправдывают себя, являясь малоэффективными либо высокотоксичными, дорогостоящими или малодоступными. Кроме того, остаточные количества их обнаруживаются в мясе и молоке.

Проблема возможного отрицательного влияния биологических и химических соединений волнует не только ученых, но и общественность, правительства многих стран, международные организации в том числе ООН, учредившую специальную программу UNEP (United Nations Environmental Programme), в которой этим вопросам уделено первостепенное внимание.

Поэтому необходимо изыскивать такие препараты и их формы, применение которых обеспечивало бы хорошее лечебное действие, не снижало бы санитарного качества продуктов, было экологически чистым и повышало экономическую эффективность ветеринарно-санитарных мероприятий.

С учетом изложенных насущных проблем науки и производства, целью нашей работы являлась разработка новых противопаразитарных средств, изучение их фармакодинамики и токсических свойств, лечебной эффективности при различных паразитарных заболеваниях животных.

Материалы и методы. Объектом исследования служили: препарат «Мазь авермектиновая», содержащий 0,05 % и 1 % действующего вещества – аверсектина С, кролики с диагнозом «псороптоз», серебристо-черные лисы с диагнозом «отодектоз» (диагнозы подтверждены лабораторно), лабораторные животные (белые крысы).

Противопаразитарные свойства изучались при псороптозе кроликов и отодектозе серебристо-черных лисиц. В начальный период исследований изучались различные концентрации мази (0,01-0,07%), затем в производственном опыте подтвердились оптимальные дозы с наиболее высоким противопаразитарным эффектом.

В опытах на 18 кроликах установили, что наиболее эффективной является мазь авермектиновая с содержанием ДВ 0,05-0,07 %.

При этом следует отметить, что требуется двукратная обработка животных с интервалом не менее 7 дней, так как на яйца клещей указанный препарат не действует, что было подтверждено в опытах на 23 кроликах, инвазированных псороптесами.

Дальнейшие исследования были проведены на серебристо-черных лисицах, из которых в первой опытной группе было 40 голов (больные отодектозом), во второй (больные) и третьей (здоровые) группах соответственно 10 и 7 лисиц (контрольные).

Животные первой группы были обработаны мазью авермектиновой 0,05 %, которая наносилась из расчета 0,1 г/см<sup>2</sup> кожи внутренней поверхности ушной раковины. Было установлено, что у лисиц первой группы уже после первой обработки не было живых клещей и их личинок. Находили только мертвых особей, а также их фрагменты и яйца. В последующие дни начался активный выход из яиц личинок, в связи с чем на седьмой день произвели повторную обработку ушных раковин вышеуказанным препаратом. Наблюдения в течение

последующих 2-х недель показали, что рецидивов отодектоза не наблюдается. Не отмечено заболевания лисиц в третьей группе, в то же время во второй группе экстенсивность инвазии не изменилась.

Параллельно с паразитологическими проводились исследования по изучению влияния мази авермектиновой 0,05 % на морфологические, иммунологические и биохимические показатели крови. Анализ их показал, что указанный препарат не оказывает существенного влияния на содержание форменных элементов крови, фагоцитарную активность нейтрофилов, динамику общего белка и белковых фракций, лизоцима, БАСК. Активность таких ферментов как щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза изменилась в пределах физиологической нормы с небольшими отклонениями в течение 2-7 дней после применения препарата.

Изучение острой токсичности мази авермектиновой проводили на крысах.

При изучении острой токсичности были сформированы 9 опытных и 1 контрольная группы крыс массой 220 - 250 граммов обоего пола по 10 в каждой. Препарат вводили в дозах от 3000 до 19000 мг/кг (30 - 190 мг/кг по АДВ). Крыс контрольной группы обработкам не подвергали.

Наблюдение за подопытными крысами вели в течение 30 дней.

Результаты опытов представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Влияние мази авермектиновой на подопытных животных

№ группы	Доза, мг/кг	Количество живых крыс	Количество по-гибших крыс	Гибель крыс, %
1	3000	10	0	0
2	5000	9	1	10
3	7000	7	3	30
4	9000	6	4	40
5	11000	4	6	60
6	13000	3	7	70
7	15000	2	8	80
8	17000	1	9	90
9	19000	0	10	100
10	—	10	0	0

При введении токсических доз авермектиновой мази у крыс наблюдалось отравление, характерными признаками которого являлись: угнетение, судороги, мышечные подергивания, скученность, кровянистые выделения из носа и глаз. Отмеченные признаки свидетельствуют о нейротоксическом действии препарата и об его воздействии на центральную нервную систему. Признаки отравления у животных после введения мази появлялись на 1 - 4 сутки, а гибель наблюдалась в течение 14 дней. При вскрытии павших крыс, при визуальном осмотре слизистых оболочек глотки, пищевода, желудка, тонкого и толстого отделов кишечника ни в одном из случаев не выявлено признаков местного раздражающего действия: гиперемии, кровоизлияний, отека, изъязвлений и т.д.

В результате проведенного опыта установили, что при оральном введении среднесмертельная доза для крыс составляет 10400,0 (10304,2;10495,8) мг/кг.

Параметры острого токсического действия мази авермектиновой представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Параметры острого токсического действия мази авермектиновой при оральном введении крысам

Наименование	Параметры острой оральной токсичности (мг/кг)				
	ЛД <sub>0</sub>	ЛД <sub>16</sub>	ЛД <sub>50</sub> (с доверительными границами)	ЛД <sub>84</sub>	ЛД <sub>100</sub>
Мазь авермектиновая (дозы по препарату)	3000	5850	10400,0 (10304,2-10495,8)*	15430	19000
Мазь авермектиновая (дозы по АДВ)	30,0	58,5	104,0	15,4	190,0

\*P = 0,05

По классификации ГОСТ 12.1.007-76 препарат «Мазь авермектиновая» относится по параметрам острой оральной токсичности к IV классу опасности (вещества малоопасные).

Изучение острой кожной токсичности мази авермектиновой проводили на белых беспородных крысах массой 220-260 граммов. Авермектиновую мазь наносили на выстриженный участок кожи (размером 6х6 см) в дозах 10000, 20000 и 30000 мг/кг (100-300 мг/кг). Наблюдение за состоянием животных проводили в течение 30 суток. Последняя доза была максимальной для нанесения на кожу.

Нанесенная авермектиновая мазь полностью всасывалась. Гибели подопытных животных во время проведения опыта не было. У отдельных животных отмечали снижение подвижности в первые сутки после нанесения мази. Признаков раздражающего действия на месте нанесения не было, а через 10 суток после нанесения мази кожа стала покрываться равномерным шерстным покровом.

По классификации ГОСТ 12.1.007-76 токсичность мази авермектиновой может быть классифицирована как невыраженная. Кожно-оральный коэффициент превышает числовое значение 3, что свидетельствует о низкой токсичности мази при нанесении на кожу.

Изучение кожно-резорбтивного и местно-раздражающего действия проводили на кроликах массой 2,0-2,3 кг. Для опытов использовали 3 кроликов.

На предварительно выстриженный участок кожи размером 6 x 6 см наносили авермектиновую мазь по 0,2 г (7200 мг на массу кролика или 3000 мг/кг) 5 раз с интервалом 5 суток.

Наблюдение за подопытными животными вели в течение одного месяца.

Во время проведения опыта гибели животных не было. Авермектиновая мазь не оказала влияния на функциональное состояние нервной системы у опытных животных. Кролики адекватно реагировали на шумовые и болевые раздражители, были активны и подвижны.

Таким образом, можно сделать вывод, что местно-раздражающее действие авермектиновой мази может быть классифицировано как невыраженное.

Так как препарат предполагается наносить на скарифицированную кожу, то был проведен второй опыт. Для опытов использовали 6 кроликов.

За сутки до начала опыта на коже, в боковой части справа, предназначенной для нанесения мази и составляющей около 5 % от общей поверхности кожи (6 x 6 см), ножницами выстригали волосяной покров, участок кожи скарифицировался. На противоположной стороне также удаляли волосяной покров с участка аналогичного размера. Мазь на него не наносили, он служил контролем.

Авермектиновую мазь наносили в дозе 0,2 г/см<sup>2</sup> (7200 мг/кролика или около 3000 мг/кг) 5 раз с интервалом 5 суток.

В течение периода наблюдения (30 суток) вели наблюдение за общим состоянием, поведением животных, проявлением аллергических реакций.

Оценку состояния кожи после однократного и повторного нанесений мази проводили визуально по выраженности эритемы и отека.

Кожно-резорбтивное действие оценивали по ряду специфических показателей: в течение 1-3 суток и в более поздние сроки.

При проведении опыта были получены следующие результаты.

При нанесении мази авермектиновой у одного кролика регистрировали наличие функциональных изменений кожи в виде гиперемии и незначительного отека. Это позволяет классифицировать местно-раздражающее действие мази авермектиновой как слабое и быстро проходящее в течение одних суток без постороннего вмешательства.

Для опытов по изучению раздражающего действия мази авермектиновой на слизистые оболочки глаз использовали 5 кроликов, которым в конъюнктивальный мешок правого глаза вносили по 50 мг авермектиновой мази. Левый глаз служил контролем. В течение 5 суток проводили обследование животных, оценивали состояние век и конъюнктивы.

Сразу после нанесения мази наблюдали незначительную реакцию в виде сужения глазной щели и гиперемии. Через сутки состояние слизистой век и глаза полностью нормализовалось и оставалось таковым в течение всего опытного периода.

Таким образом, местно-раздражающее действие авермектиновой мази было слабым и носило кратковременный характер.

Изучение стабильности мази авермектиновой в процессе хранения проводили в течение 3 лет. Образцы хранились при температурах 0-2 °С, 18-20 °С и 30-32 °С. Каждые 6 месяцев проводили исследование мази на содержание аверсектина С.

В каждом опыте использовали 3 опытные серии препарата. В результате проведенных исследований было установлено, что мазь авермектиновая 0,05 % довольно стабильна в процессе хранения при различных температурах в течение 24 месяцев.

**Заключение.** Установлено, что мазь авермектиновая не обладает общими токсическими, кожно-резорбтивными и местно-раздражающими свойствами, стабильна при хранении. Обладает высокими акарицидными свойствами при псороптозе кроликов и отодектозе серебристо-черных лисиц в 0,05 % при двукратной обработке с интервалом в 7 дней. По параметрам оральной токсичности относится к IV классу опасности (вещества малоопасные).

*Литература.* 1. Акбаев М.Ш., Водянов А.А., Косминков Н.Е., Ятусевич А.И., Пашкин П.И., Василевич Ф.И. Паразитология и инвазионные болезни животных. - Москва: Колос, 2002. - 740 с. 2. Демидов Н.В. Антгельминтики в ветеринарии. - М.: Колос, 1982. - С. 313-315. 3. Жариков И.С., Егоров Ю.Г. Гельминтозы жвачных животных. - Минск: Ураджай, 1977. - 174 с. 4. Кириловских В.А. Инсектоакарицидные препараты, используемые в ветеринарии и животноводстве (конструирование, стандартизация и производство). М., 1998. - 348 с. 5. Якубовский М.В. Проблема профилактики и терапии паразитарных болезней в Беларуси // Ветер. и зооинж. проблемы в животноводстве и научно-методическое обеспечение учебного процесса: мат 2-ой междунар. научно-практ. конф. Витебск, 25-28 сентября 1997 г. 6. Ятусевич А.И. Перспективы фитотерапии при паразитозах животных // технология получения и выращивания здорового молодняка с.-х. животных и рыболовского материала. - Минск, 1993. - С. 147. 7. Ятусевич А.И. Современные проблемы ветеринарной паразитологии. «Современные проблемы и перспективы общей генетики». Труды конф. ВГМУ. Витебск, 1999. - С. 116-119. 8. Ятусевич А.И., Ятусевич И.А., Панковец Е.А. Справочник по лекарственным препаратам. Минск. - 2006.

ПОСТУПИЛА 22 мая 2007 г