

АВЕРМЕКТИНЫ В КОМПЛЕКСЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО КОРРЕКЦИИ ПАРАЗИТАРНЫХ СИСТЕМ ЖИВОТНЫХ

**Ятусевич И.А., Самсонович В.А., Ятусевич А.И.,
Стасюкевич С.И., Братушкина Е.Л., Петрукович В.В.,
Синяков М.П., Ковалевская Е.О., Смаглей Т.Н.**

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия
ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

Введение. Паразитарные болезни животных широко распространены в большинстве регионов мира и наносят огромный экономический ущерб. Особые природно-климатические условия Республики Беларусь способствуют широкому распространению паразитарных болезней. Начиная с 50-х годов 20 века в Республике Беларусь, в течение многих лет, проводились важные и всесторонние исследования по изучению паразитофауны диких и домашних животных, циклов их развития, вызываемых ими болезней и разработке эффективных средств терапии и профилактики.

Проблема ликвидации паразитозов не решена по ряду причин, из которых следует выделить независимые от уровня развития ветеринарной медицины и экономики такие факторы как, высокая приспособляемость паразитов к постоянно меняющимся экологическим условиям, а также наличие адаптационных механизмов к применяемым противопаразитарным средствам.

Поиск и синтез противопаразитарных средств представляет комплекс усилий ученых многих научных направлений и требует больших затрат [7]. В связи с этим во многих государствах мира крупнейшие фармацевтические компании 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 [1, 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13].

В связи с большими экономическими потерями непосредственно от инвазионных болезней и значительных затрат на поиск и синтез новых лекарственных средств, обладающих высокими противопаразитарными свойствами, исследователями разных стран продолжают работы по разработке оптимальных методов и способов применения антигельминтных препаратов и инсектоакарицидов.

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 и ООН, учредившую специальную программу UNEP (United

Nations Enviromental Programme), в которой этим вопросам уделено первостепенное внимание [8].

Антигельминтики имеют различное химическое строение, обладают специфическим механизмом действия, хотя большинство из них являются клеточными ядами, нарушающими у гельминтов процессы энергетического обмена, нервно-мышечной передачи, обладают холиномиметическим и холинолитическим действием.

В последнее 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» [16]. Среди продуктов жизнедеятельности, продуцируемых *Str. avermitilis* в процессе ферментации, были обнаружены соединения, названные авермектинами [16].

Многочисленные исследования в разных странах мира свидетельствуют о широком диапазоне противопаразитарного действия авермектинов [6, 14]. Как известно, паразитозы чаще встречаются в виде ассоциативных болезней, что делает указанную группу препаратов весьма перспективной в комплексе мер борьбы с нематодами и арахноэнтомозами.

Все препараты группы макроциклических лактонов в зависимости от вида продуцента и химической структуры делят на 2 группы: авермектины (абамектин, ивермектин, дорамектин и аверсектин) и милбемицины (моксидектин и милбемицин-оксим). Основное различие этих двух групп заключается в наличии в молекуле дисахарида, отсутствующего у милбемицина.

По своему химическому строению авермектины являются 16-членными макролидами, в состав которых входит лактон и дисахарид, состоящий из двух остатков олеандрозы [15, 17]. Актиномицет *Streptomyces avermitilis* продуцирует четыре пары гомологов: авермектины A_{1a} , A_{2a} , B_{1a} , B_{2a} - большие ($R_{26}=C_2H_5$) и авермектины A_{16} , A_{26} , B_{16} , B_{26} - малые ($R_{26}=CH_3$).

Наиболее высокой паразитоцидной активностью и относительной легкостью в получении обладают авермектины B_1 [10, 16]. С учетом этого зарубежные исследователи пошли по пути выделения данной серии и ее химической модификации. Из 80% авермектина B_{1a} и 20% авермектина B_{16} был создан абамектин, а на его основе - даутин. С использованием авермектина разработаны такие препараты, как «Ивомек», «Баймек», «Иверген», «Пандекс» и другие. Наиболее интересным оказался один из компонентов авермектинового комплекса - абамектин.

Механизм действия авермектинов на различных паразитов неодинаков и заключается в нарушении передачи нервного импульса между нервными клетками или от нервной клетки к клетке мышечной ткани посредством нейромедиатора - γ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

У нематод ивермектин стимулирует образование ГАМК нервными окончаниями с усилением связывания ГАМК с полисимпатическими ГАМК-рецепторами. При этом происходит блокировка передачи нервных импульсов, вызывающая паралич нематод.

У членистоногих паразитов (иксодовые и чесоточные клещи, вши, насекомые - личинки подкожного овода, носового овода и др.) ивермектин блокирует передачу нервных импульсов между нервным окончанием и клеткой мышечной ткани посредством усиления ГАМК эффекта [5, 16].

По токсическим свойствам препараты этой группы относятся к высокотоксичным соединениям. ЛД₅₀ действующего вещества при алиментарном введении белым мышам и крысам составляет 8-50 мг/кг. Они не обладают мутагенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием. L.E. Chaconas, 1Ж Smoak (1995) [18] обнаружили аномалии развития с частотой 14-88% у эмбрионов мышей, которым добавляли на период 24 часа ивермектин (5-50 мкг/мл). При внесении в культуру совместно 2 вспомогательных веществ, используемых в качестве растворителей глицерин-метила и пропиленгликоля, частота аномалий развития составляла 20-79% .

Препараты на основе авермектинов применяются в различных лекарственных формах и, соответственно, различными путями.

Наряду с традиционными методами их назначения и внутрикожным введением препаратов животным, предпринимаются попытки увеличить сроки активного воздействия препаратов на возбудителей путем удлинения времени нахождения в организме, посредством замедления всасывания, биотрансформации, уменьшения скорости выведения.

Более продолжительное дозированное поступление и поддержание активной концентрации препарата в крови животных обеспечивает высокий эффект антигельминтика, снижает их отрицательное воздействие [2].

В настоящее время в Западной Европе и США для профилактики и лечения нематодозов жвачных широко используются пролонгированные болюсы с ивермектином, которые представляют собой цилиндрические приборы. Они содержат элемент металлической плотности на одном конце и осмотически управляемый насос - на другом, состоящий из таблетки полимерно-солевой смеси. Когда вода всасывается, таблетка расширяется и направляет ивермектин-осажденный воск через центральное отверстие в плотной части. Прототип данного болюса был сделан, чтобы выделять приблизительно 8 мкг ивермектина в день в течение 100-120 дней. Но после проведения пастбищных испытаний авторы пришли к выводу о необходимости увеличения дозы выделяемого ивермектина до 12 мкг в день в течение 135 дней, что позволит применять болюс животным с массой тела до 300 кг [19]. Похожим примером могут служить ивермектин-капсулы с контролируемым выделением антигельминтика. Дозированное выделение ивермектина из капсулы достигается за счет разницы осмотического давления, что приводит в движение поршень внутри капсулы [22].

В то же время существует проблема резистентности противопаразитарных средств.

Препараты на основе авермектинов, главным образом ивермектина, впервые появились на рынке более 30 лет назад. Они обладают высокой эффективностью, широким спектром действия (инсектицидная, акарицидная и нематоцидная активность), относительно низкой токсичностью для млекопитающих и неплохими экологическими свойствами, хотя препарат губительно действует на жуков-капрофагов, что препятствует естественной утилизации фекалий животных на пастбищах и влияет на экологию [11].

Препараты на основе ивермектина подавляли на 98-100% активность паразитов, резистентных ко всем другим антипаразитарным средствам [25, 26].

Однако, начиная уже с конца 80-х годов, появились первые сообщения ученых из США, Южной Африки, Бразилии и других стран о формировании у паразитов устойчивости к ивермектину [17, 18, 20, 24, 25]. В последнее время появились сообщения о снижении терапевтической и профилактической эффективности ивомека из-за распространения резистентных к нему паразитов [24].

Очевидно, что этот результат является закономерным следствием неограниченного, продолжительного и бесконтрольного применения ивермектина.

Распространено мнение, что резистентность возникает, когда стандартные дозы препарата, которые ранее вызывали 100%-ную гибель паразитов, теперь приводят лишь к их частичной гибели. Однако для препаратов широкого спектра действия, к которым относятся лекарственные средства на основе ивермектина, рекомендуемая стандартная доза (0,2 мг/кг массы тела) выбрана таким образом, чтобы гарантированно уничтожить всех паразитов, против которых их применяют. При этом наиболее чувствительные популяции погибают даже при обработке в десятки раз меньшими дозами. Следовательно, резистентность у таких восприимчивых паразитов при применении стандартных доз препарата будет обнаружена только тогда, когда фактически она приобретет гигантские размеры. Для характеристики этого явления вводится понятие так называемого «окна эскалации», т. е. диапазона концентраций действующего вещества, внутри которого развитие устойчивости у конкретного паразита к действию данного препарата остается незамеченным [22]. Соответственно предлагается измерять резистентность не при стандартной рекомендуемой для широкого спектра действия дозе (как это делается в большинстве случаев сейчас), а при использовании минимальной дозы препарата, вызывающей 100%-ную гибель данного вида паразитов.

Быстрота ее развития зависит от многих факторов, и обычно она проявляется через несколько лет после постоянного применения данного препарата.

В настоящее время особый интерес представляют комплексные препараты с ивермектином, например, с клозантелом или клорсулоном. Применение комплексных препаратов позволяет снизить риск

возникновения резистентности к применяемым средствам у паразитов, и в тоже время позволяет расширить спектр действия ивермектина, уменьшить количество активных компонентов, и, возможно, токсичность препарата.

Материалы и методы исследований. Для изучения эффективности антигельминтиков и возникновения резистентности к применяемым средствам у паразитов необходимо постоянно проводить анализ эффективности препаратов при различных паразитозах животных.

Начиная с 80-х годов прошлого столетия ученые Витебской государственной академии ветеринарной медицины (Ятусевич А.И. с соавт., 1983-2015 гг.) активно занимаются изучением противопаразитарных свойств препаратов на основе авермектинов. Оработана технология производства препаратов на унитарном предприятии «Могилевский завод ветеринарных препаратов» и налажен их выпуск. В процессе исследований предложены новые подходы к введению в организм - путем внутрикожных инъекций в микродозах, что позволило снять ограничения по использованию животноводческой продукции, и предложен пролонгированный препарат в форме болюса, позволяющий не только освобождать животных от гельминтов, но и профилактировать паразитозы в течение пастбищного периода.

Целью нашей работы было изучение эффективности авермектин-содержащих препаратов. Для опытов использовали препараты «Фармацин», «Универм», «Паста авермектиновая 1%», «Фармацин-5» и болюсы пролонгированного действия. В качестве действующего вещества препараты содержат аверсектин С. Данная группа препаратов имеет различные формообразующие компоненты в зависимости от пути применения. Отличительной особенностью аверсектина С является то, что в своем составе он содержит все авермектиновые компоненты.

Для опытов использовали спонтанно инвазированных животных. Исследования проведены на лошадях, свиньях, крупном рогатом скоте, овцах.

Диагноз на гельминтозные заболевания устанавливали путем копроскопических исследований, на саркоптоз - путем микроскопирования соскобов кожи. Исследования проводили при гельминтозах до обработки животных и в период до двух недель, при введении болюса авермектинового - до 4 месяцев. При изучении эффективности препаратов при саркоптозе свиней исследования проводились в течение 30 дней с момента обработки. Препараты применялись в терапевтических дозах.

Изучение эффективности препаратов проводили в течение 2000-2015 годов в хозяйствах Витебской, Могилевской, Гродненской и Брестской областей.

Результаты исследований. В результате проведенных опытов было установлено, что фармацин при гельминтозах крупного рогатого скота (стронгилятоз, стронгилоидоз) проявляет высокую терапевтическую эффективность, которая составляет 92-100%. При саркоптозе у свиней препарат показал 100% эффективность при двукратной обра-

ботке с интервалом 14 суток.

Паста авермектиновая 1% при стронгилятозе, стронгилоидозе, оксиурозе лошадей также проявляет высокий терапевтический эффект, составляющий 93-98%.

Болюс авермектиновый обеспечивает полное освобождение овец от гельминтов (стронгилята желудочно-кишечного тракта) в течение 14 суток и защищает животных от перезаражения в течение 105 суток.

Универм при стронгилятозе крупного рогатого скота при однократной даче, саркоптозе свиней при применении в течение 7 дней подряд, при стронгилятозе, стронгилоидозе, оксиурозе лошадей оказывает выраженный терапевтический эффект, составляющий 96-100%.

Фармацин-5 при однократном внутривенном введении в дозе 0,1 мл на 100 кг массы животного при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта показал 98,4% эффективность.

Заключение. На основании изложенного можно сделать вывод о необходимости совершенствования форм и способов применения препаратов на основе авермектинов; проводить постоянный контроль за развитием резистентности у паразитов к применяемым веществам.

Следует отметить, что за разработку препарата на основе авермектина Уильяму Кэмпбеллу (Ирландия, США) и Сатосе Омуре (Япония) присуждена Нобелевская премия в 2015 году.

Литература. Акбаев, М. Ш. *Паразитология и инвазионные болезни животных* / М. Ш. Акбаев [и др.]; под общ. ред. М. Ш. Акбаева. - М. : Колос, 2002. - 743 с. 2. Архипов, И. А. Пути повышения эффективности и снижения безопасности применения антигельминтиков / И. А. Архипов // *Состояние, проблемы и перспективы развития ветеринарной науки России: материалы научной сессии Россельхозакадемии.* - Москва : Россельхозакадемия, 1999. - Т. 2. - С. 53-56. 3. Архипов, И. А. Выбор антигельминтиков для лечения животных / И. А. Архипов, И. В. Мусаев // *Ветеринария сельскохозяйственных животных.* - 2005. - № 8. - С. 55 - 60. 4. Бессонов, А. С. Ветеринарная гельминтология : проблемы девяностых / А. С. Бессонов // *Вестник с.-х. науки.* - М, 1988 - № 8 (384) - С. 78-83. 5. Волков, Ф. А. Ивермектины в ветеринарии / Ф. А. Волков, В. А. Апалькин // *Новосибирск, 1995.* - 40 с. 6. Головкина, Л. П. Природный авермектиновый комплекс и его модификации в борьбе с паразитами животных (лекарственные формы, разработка, испытание, внедрение): автореф. ... дис. д-ра вет. наук: 03.00.19/ Л. П. Головкина. - Тюмень, 2003. - 54 с. 7. Демидов, Н. В. Антигельминтики в ветеринарии / Н. В. Демидов. - М. : Колос, 1982. - С. 313-315. 8. Дубинин, Н. П. Мутагены среды и наследственность человека / Н. П. Дубинин // *Генетические последствия загрязнения окружающей среды.* - М. : Наука, 1977. - С. 3 - 20. 9. Кирилловских, В. А. Инсектоакарицидные препараты, используемые в ветеринарии и животноводстве / В. А. Кирилловских; под ред. Б. А. Тимофеева. - М., 1998. - 372 с. 10. Коробкова, Т. П. Современное состояние и перспективы применения антибиотиков в сельском хозяйстве / Т. П. Коробкова, Л. П. Иваницкая, Г. Н. Дробышева // *Антибиотики и медицинская биотехнология.* - 1987. - Т. 32. - № 8. - С. 563-571. 11. Лазарев, Г. М. / *Эффективность цидектина при паразитарных болезнях жвачных животных в аридной зоне юга России* / Г. М. Лазарев [и др.] //

Ветеринария.- 1994. - № 2. - С.29 - 32. 12. Мозгов, И. Е. Фармакология /И. Е. Мозгов. - М. : Агропромиздат, 1985. - 455 с. 13. Соколов, В. Д. Фармакология /В. Д. Соколов [и др.]; под общ. ред. В. Д. Соколова.- М. : Колос, 2000.- 576 с. 14. Ятусевич, А. И. Гельминтоценозы жвачных животных и их профилактика / А. И. Ятусевич [и др.]/Международный вестник ветеринарии. - 2005. - № 2. - С. 31-33. 15. Burg, R. W. Avermectins. New family of potent Anthelmintic Agents: Producing organism and fermentation /R. W. Burg [et al.]. - 1979. 16. Campbell, W. C. Abamectin and Ivermectin / W. C. Campbell //N. Y, London, Tokyo, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989. 17. Carmichael, I. Haemonchus contortus resistance to ivermectin /I.Carmichael, R. Visser, D. Schneider, M. Soil//J. S. Afr. Vet. Assoc. - 1987.- 58(2):93. 18. Echevarria, F. A. /Anthelmintic resistance by Haemonchus contortus to ivermectin in Brazil: a preliminary report //F. A. Echevarria, G. N. Trindade //Vet. Rec. - 1989. - 124(6): 147-8. 19. Egerton, J. R. Prophylaxis of nematode infections in cattle with an indwelling ruminoreticular ivermectin sustained release bolus /J. R. Egerton, D. B. Suchayda., C. N. Eary //Veter. Parasitol. - 1986. - Vol. 22, № 1-2. - P. 65-67. 20. Giordano, D. J., Tritschler J. P. Selection of ivermectin-resistant Trichostrongylus colubriformis in lambs /D. J.Giordano, J. P. Tritschler, G. C. Coles//2nd, 1988. Vet. Parasitol., 30(2): 139-48. 21. Stafford, K. Nematode control practices and anthelmintic resistance in dairy calves in the south west of England /K. Stafford, G. C. Coles// Vet. Rec. - 1999. - 144(24): 659-61. 22. Taylor, M. A. Efficacy of ivermectin against benzimidazole-resistant nematodes of sheep /M. A. Taylor, K. R.Hunt, C. A.Wilson, D. G. Baggott// Vet. Rec. - 1990. - 127(12):302-3. 23. Van Wyk, J. A. Resistance of field strains of Haemonchus contortus to ivermectin, closantel, rafoxanide and the benzimidazoles in South Africa /J. A. Van Wyk, F. S. Malan // Vet. Rec. - 1988. - 123(9):226-8. 24. Van Wyk, J. A. The problem of escalating resistance of Haemonchus contortus to the modern anthelmintics in South Africa /J. A. Van Wyk, F. S. Malan, H. M. Gerber, R. M. Alves//Onderstepoort, J. Vet. Res. - 1989. - 56(1) : 41-9.

УДК 619:616.995.121

ФОРМИРОВАНИЕ ВОЗРАСТНЫХ ПАРАЗИТАРНЫХ СИСТЕМ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

**Ятусевич А.И., Ковалевская Е.О., Братушкина Е.Л.,
Субботина И.А., Бородин Ю.А.**

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия
ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

Введение. Скотоводство в Республике Беларусь переведено в основном на промышленную основу. Однако паразитологическая ситуация в отрасли остается достаточно напряженной. Отмечается тенденция к распространению новых и возвращающихся болезней, особенно в связи с интенсивным ввозом племенных животных из-за пределов страны. Серьезную проблему для животноводов и ветеринарных специалистов представляют протозойные и гельминтозные болезни жвачных. Наиболее пагубное воздействие оказывают эти забо-