

УДК 619:615.28

АВЕРМЕКТИНЫ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ В ПРОФИЛАКТИКЕ ПАЗАРИТОЦЕНОЗОВ ЖИВОТНЫХ

Ятусевич И.А., к. вет. н.,
e-mail: yatusevich@tut.by

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарної медицины», г. Витебск

Аннотация. В статье дана обзорная информация об авермектинах, их токсикологических свойствах, проблеме резистентности к авермектинам, лекарственных формах, перспективе применения.

Ключевые слова: авермектины, токсичность, эффективность, перспектива.

Актуальность проблемы. 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, 11, 13].

Постоянно идет поиск новых химических соединений и других средств для борьбы с паразитарными заболеваниями животных. В тоже время существует проблема отрицательного влияния этих веществ не только на организм животных, но и, в конечном итоге, на человека.

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 малозффективными либо высокотоксичными, дорогостоящими или малодоступными. Кроме того, остаточные количества их обнаруживаются в мясе и молоке.

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.

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

В настоящее время все большее внимание уделяется разработке препаратов с максимальными терапевтическими свойствами и минимальными токсическими проявлениями.

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» [17]. Среди продуктов жизнедеятельности, продуцируемых *Str. avermitilis* в процессе ферментации, были обнаружены соединения, названные авермектинами [18].

На долю авермектинов из различных противопаразитарных средств, которые применялись в течение 1995 – 2000 г.г. в России приходилось 35%, бензимидазолы занимали 10,5%, имидазолтиазолы – 7,5%, другие антигельминтики 4,7% и эктопаразитоциды – 42,3% [12].

Многочисленные исследования в разных странах мира свидетельствуют о широком диапазоне противопаразитарного действия авермектинов [6, 16]. Как известно, паразитозы чаще встречаются в виде ассоциативных болезней, что делает указанную группу препаратов весьма перспективной в комплексе мер борьбы с нематодозами 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 [14, 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 паразитицидной активностью и относительной легкостью в получении обладают авермектины B_{1a} [10, 18]. 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, 18].

По токсическим свойствам препараты этой группы относятся к высокотоксичным соединениям. LD_{50} 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, I.W. Smoak (1995) [21] 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, уменьшении скорости выведения.

Более продолжительное, дозированное поступление и поддержание активной концентрации препарата в крови животных обеспечивает высокий эффект антигельминтика, снижает их отрицательное воздействие (Архипов И.А., 1998) [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 [23]. Похожим примером может 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 тоже время существует проблема резистентности противопаразитарных средств.

Препараты на основе авермектинов, главным образом ивермектина, впервые появились на рынке более 20 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 [15].

Препараты на основе ивермектина подавляли на 98 - 100 % активность паразитов, резистентных ко всем другим антипаразитарным средствам [28, 29].

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 [19, 20, 24, 29, 30]. В последнее время появились сообщения о снижении терапевтической и профилактической эффективности ивомека из-за распространения резистентных к нему паразитов [29].

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

Распространено мнение, что резистентность возникает, когда стандартные дозы препарата, которые ранее вызвали 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 [27]. 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. Тем не менее, известны случаи очень быстрого ее возникновения к ивермектину. Так, на овцеводческих фермах в Кении [31] резистентность гельминтов к ивермектину развивалась в течение 15 месяцев после первого использования и достигала у некоторых видов 47%, причем для *Haemonchus contortus* ее наблюдали одновременно к бензимидазолу, левамизолу и ивермектину.

Наиболее хорошо документирована резистентность гельминтов к антипаразитарным препаратам, причем ко всем, включая ивермектин [25]. К ивермектину она встречается главным образом у овец и коз [26]. Следует подчеркнуть, что почти всегда наблюдают множественную резистентность одновременно к нескольким антигельминтикам.

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.

Выводы. 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.

Литература

1. Акбаев М.Ш., Водянов А.А., Косминков Н.Е. Паразитология и инвазионные болезни животных. – М.: Колос, 2002. – С. 743.
2. Архипов И.А. Пути повышения эффективности и снижения безопасности применения антигельминтиков // Состояние, проблемы и перспективы развития ветеринарной науки России: материалы научной сессии Россельхозакадемии. – Москва: Россельхозакадемия, 1999. – Т. 2. – С. 53-56.
3. Архипов И.А., Мусаев И.В. Выбор антгельминтиков для лечения животных // Ветеринария сельскохозяйственных животных. 2005. – № 8. – С. 55-60.
4. Бессонов А.С. Ветеринарная гельминтология: проблемы девяностых // Вестник с/х науки. – М., 1988 – № 8 (384) – С. 78-83.
5. Волков Ф.А., Апалькин В.А. Ивермектины в ветеринарии. 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. дисс. на соиск. уч. степ. доктора вет. наук. – Тюмень, 2003. – 54 с.
7. Демидов Н.В. Антигельминтики в ветеринарии. – М.: Колос, 1982. – С. 313-315.
8. Дубинин Н.П. Мутагены среды и наследственность человека. // Генетические последствия загрязнения окружающей среды. - М.: Наука, 1977. - С. 3 - 20.
9. Кирилловских В.А. Инсектоакарицидные препараты, используемые в ветеринарии и животноводстве / Под ред. Б.А. Тимофеева - М., 1998 - 372 с.
10. Коробкова Т.П., Иваницкая Л.П., Дробышева Г.Н. Современное состояние и перспективы применения антибиотиков в сельском хозяйстве // Антибиотики и медицинская биотехнология. – 1987. – Т. 32. – № 8. – С. 563-571.
11. Мозгов И.Е. Фармакология. - М.: Агропромиздат, 1985.- 455 с.
12. Сафиулин Р.Т. Авермектины на российском ветеринарном рынке. Российский ветеринарный журнал № 2, 2006. С. 6-8.
13. Соколов В.Д., Рабинович М.И., Горшков Г.И. Фармакология. – Москва: Колос, 2000. - 576 с.

14. Сравнительная характеристика эффективности ивомека и аверсекта (АС-1) / М.А. Симецкий, Я.И. Удавлиев, В.В. Филиппов и др. // Ветеринария. - 1994. - № 1. - С. 40 - 42.
15. Эффективность цидектина при паразитарных болезнях жвачных животных в аридной зоне юга России / Г.М. Лазарев, И.А. Пономарев, С.Д. Дурдусов и др. // Ветеринария. - 1994. - № 2. - С.29 - 32.
16. Ятусевич А.И., Ятусевич И.А., Братушкина Е.Л., Москалькова А.А., Протасовицкая Р.Н., Вербицкая Л.А., Родич В.В. Гельминтоценозы жвачных животных и их профилактика // Международный вестник ветеринарии, 2005, № 2. – С. 31-33.
17. Avermectins. New family of potent Anthelmintic Agents: Producing organism and fermentation. Burg R.W., Miller B.M., Backer E.E. e. a. - 1979.
18. Campbell W.C. Abamectin and Ivermectin. N.Y., London, Tokyo, Heidelberg: Springer-Verlag, 1989.
19. Carmichael I., Visser R., Schneider D., Soil M. 1987. Haemonchus contortus resistance to ivermectin. J. S. Afr. Vet. Assoc, 58(2):93.
20. Echevarria F.A., Trindade G.N. 1989. Anthelmintic resistance by Haemonchus contortus to ivermectin in Brazil: a preliminary report. Vet. Rec, 124(6): 147-8.
21. Effect of ivermectin on mouse embryogenesis: Possible role of the solvent, glycerol formal: Teratol. Soc. 35th Annu. Meet. and Neurobehav. Teratol. Soc. 19 th Annu. Meet., New Port Beach, Calif., June 24 - 29, 1995 / Chaconas L.E., Smoak I. W. // Teratology. - 1995. - 51, № 3. - P. 180.
22. Efficacy of ivermectin control-release capsule against some rare nematod parasites of sheep / S.Rehbein, D. Barth., F.Visser, W.K.Langholff // Vet.parasitology. - 2000. - Vol.88, № 4. - P. 293-298.
23. Egerton J.R., Suchayda. D., Eary C.N. Prophylaxis of nematode infections in cattle with an indwelling rumino-reticular ivermectin sustained release bolus // Veter. Parasitol. - 1986. - Vol. 22, № 1-2. - P.65-67.
24. Giordano D.J., Tritschler J.P. 2nd, Coles G.C. 1988. Selection of ivermectin-resistant Trichostrongylus colubriformis in lambs. Vet. Parasitol., 30(2): 139-48.
25. Kane NS, Hirschberg B, Qian S, Hunt D, Thomas B, Brochu R, Ludmerer SW, Zheng Y, Smith M, Arena JP, Cohen CJ, Schmatz D, Warmke J, Cully DF. 2000 Drug-resistant Drosophila indicate glutamate-gated chloride channels are targets for the antiparasitics nodulisporic acid and ivermectin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97(25): 13949-54.
26. Prichard R. Anthelmintic resistance // Vet. Parasitol – 1994. – 54(1-3):259-68.
27. Stafford K., Coles G.C. 1999. Nematode control practices and anthelmintic resistance in dairy calves in the south west of England. Vet. Rec, 144(24): 659-61.
28. Taylor M.A., Hunt K.R., Wilson C.A., Baggott D.G. 1990 Efficacy of ivermectin against benzimidazole-resistant nematodes of sheep. Vet. Rec, 127(12):302-3.
29. Van Wyk J.A., Malan F.S. 1988. Resistance of field strains of Haemonchus contortus to ivermectin, closantel, rafoxanide and the benzimidazoles in South Africa. Vet. Rec, 123(9):226-8.
30. Van Wyk J.A., Malan F.S., Gerber H.M., Alves R.M. 1989. The problem of escalating resistance of Haemonchus contortus to the modern anthelmintics in South Africa. Onderstepoort J. Vet. Res., 56(1):41-9.
31. Waruiru R.M., Kogi J.K., Weda E.H., Ngotho J.W. 1998. Multiple anthelmintic resistance on a goat farm in Kenya. Vet. Parasitol., 75(2-3): 191-7.
32. Waruiru R.M., Ngotho J.W., Mukiri J.G. Multiple and multigeneric anthelmintic resistance on a sheep farm in Kenya // Trop. Anim. Health Prod. – 1998. – 30(3): 159-66.

АВЕРМЕКТИНИ: СУЧАСНІСТНЕ І МАЙБУТЬНЕ В ПРОФІЛАКТИЦІ ПАЗАРИТОЦИНОЗІВ ТВАРИН

Ятусевич І.А., к.вет.наук, доцент

e-mail: yatusevich@tut.by

УО «Вітебська ордена «Знак Пошаны» державна академія ветеринарної медицини», м. Вітебськ

Анотація. В статті дана обзорна інформація авермектинів, їх токсикологічні властивості, проблема резистентності до авермектинів. А також медакоментозні форми авермектинів і перспектива їх примінення на практиці.

Ключовы слова: авермектини, токсичність, ефективність, перспектива.

AVERMECTINES: THE PRESENT AND THE FUTURE OF PARASITOCENOSIS PREVENTION IN ANIMALS

Yatusevich I.A. Lecturer of pharmacology and toxicology department
Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine

Summary. The article reviews the information dealing with avermectines, their toxicological properties, with the problem of resistance to avermectines, pharmacological forms and perspective of application.

Key words: avermectine, toxicity, efficiency, perspective.