УДК 619:615.28

ЗАЩИТА ЖИВОТНЫХ ОТ ПАРАЗИТОВ АВЕРМЕКТИНАМИ

Ятусевич И.А.[1], Скуловец М.В.[2]

[1] – УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

[2] – УО «Пинский государственный аграрный технический колледж», г. Пинск, Республика Беларусь

(Поступила в редакцию 27.06.2012 г)

Аннотация. *Проанализировано влияние комплексных препаратов с авермектином для лечения и профилактики паразитов животных. Применение комплексных препаратов позволит снизить риск возникновения резистентности к примененным средствам у паразитов и в то же время позволит расширить спектр действия авермектина, уменьшить количество активных компонентов и, возможно, токсичность препарата.*

Summary. *We have analyzed the influence of complex preparations with avermektin for treating and prophylactics of animal parasites. Application of complex preparations helps to reduce the risk of forming resistibility to the means in parasites, and also to strengthen the action of avermektin, reducing the number of active components, and probably preparation toxicity.*

Введение. Паразитарные болезни животных широко распространены в большинстве регионов мира и наносят огромный экономический ущерб. Особые природно-климатические условия Республики Беларусь способствуют также широкому распространению паразитарных болезней. Начиная с 50-х годов 20 века в Республике Беларусь в течение многих лет были проведены 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 независящие 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, 14]. Постоянно идет поиск новых химических соединений и других средств для борьбы с паразитарными заболеваниями животных. В то же время существует проблема отрицательного влияния этих веществ не только на организм животных, но и человека. В связи с большими экономическими потерями непосредственно от инвазионных болезней и значительными затратами на поиск и синтез новых лекарственных средств, обладающих высокими противопаразитарными свойствами, исследователями разных стран продолжаются исследования 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.

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 Enviromental Programme), в которой этим вопросам уделено первостепенное внимание [8]. В настоящее время все больше внимания 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 жизне-

деятельности, 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 гг. в России, приходилось 35%, бензимидазолы занимали 10,5%, имидазолтиазолы - 7,5%, другие антигельминтики – 4,7% и эктопаразитоциды – 42,3% [13]. 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, доramектин 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 $A_{1б}$, $A_{2б}$, $B_{1б}$, $B_{2б}$ – малые (R_{26}=CH_3). Наиболее высокой паразитоцидной активностью и относительной легкостью в получении обладают авермектины Bi [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 $B_{1б}$ был создан абамектин, а на его основе даутин. С использованием авермектина разработаны такие препараты, как ивомек, баймек, иверген, пандекс и др. 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 – у-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 по-

средством усиления ГАМК эффекта [5, 18]. По токсическим свойствам препараты этой группы относятся к высокотоксичным соединениям. $ЛД_{50}$ действующего вещества при алиментарном введении белым мышам и крысам составляет 8-50 мг/кг. Они не обладают мутагенным, тератогенным и эмбриотоксическим действием.

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 авермектином, 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 авермектин – 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 авермектина до 12 мкг в день в течение 135 дней, что позволит применять болюс животным с массой тела до 300 кг. Похожим примером может служить авермектин-капсулы с контролируемым выделением антигельминтика. Дозированное выделение авермектина из капсулы достигается за счет разницы осмотического давления, что приводит в движение поршень внутри капсулы. В то же время существует проблема резистентности противопаразитарных средств.

Препараты на основе авермектинов, главным образом авермектина, 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 [11].

Препараты на основе авермектина подавляли на 98-100% активность паразитов, резистентных ко всем другим антипаразитарным средствам. 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 авермектину. В последнее время появились сообщения о снижении терапевтической и профилактической эффективности ивомека из-за распространения резистентных к нему паразитов. Очевидно, что этот результат является закономерным следствием неограниченного, продолжительного и бесконтрольного применения авермектина. 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 авермектину. Так, на овцеводческих фермах Кении резистентность гельминтов к авермектину развивалась в течение 15 месяцев после первого использования и достигала у некоторых видов 47%, причем для Haemonchus contortus ее наблюдали одновременно к бензимидазолам, левамизолу и ивермектину. Наиболее хорошо документирована резистентность гельминтов к антипаразитарным препаратам, причем ко всем, включая авермектин. К авермектину она встречается, главным образом, у овец и коз. Следует подчеркнуть, что почти всегда наблюдают множественную резистентность одновременно к нескольким антигельминтикам.

Цель работы – изучение эффективности авермектинсодержащих препаратов. Для опытов использовали препараты фармации, универм, паста авермектиновая 1% и болюсы пролонгированного действия. В качестве действующего вещества препараты содержат аверсектин С. Данная группа препаратов имеет различные формообразующие компоненты в зависимости от пути применения.

Методы исследования. Для изучения эффективности антигельминтиков и возникновения резистентности к применяемым средствам у паразитов необходимо постоянно проводить анализ эффективности препаратов при различных паразитозах животных. Отличительной особенностью аверсектина С является то, что в своем составе он содержит все авермектиновые компоненты. Для опытов использовали спонтанно инвазированных животных. Опыты 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 течение 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 2000-2007 гг. в хозяйствах Витебской, Могилевской, Гродненской и Брестской областей. Цифровые данные, полученные в результате экспериментов, обработаны статистически с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты исследований и их обсуждение. 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 то же время позволяет расширить спектр действия авермектина, уменьшить количество активных компонентов и, возможно, токсичность препарата.

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 авермектина, 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. 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.

В результате проведенных опытов было установлено, что фармация при гельминтозах крупного рогатого скота (стронгилятоз, стронгилоидоз) проявляет высокую терапевтическую эффективность, которая составляет 92-100%. При саркоптозе у свиней препарат показал 100%-ную эффективность при двукратной обработке с интервалом 14 сут. 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 сут. и защищает животных от перезаражения в течение 105 сут. 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%.

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 науч. сессии Россельхозакадемии. М.: 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. -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 паразитозами 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 загряз нения 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. 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. Сафиулин, Р.Т. Авермектины на российском ветеринарном рынке / Р.Т. Сафиуллин // Российский ветеринарный журнал. -2006. -№2. -С. 6 - 8.
14. Фармакология / В.Д. Соколов [и др.]; под общ. ред. В.Д. Соколова. -М.: Колос, 2000. -576 с.
15. Сравнительная характеристика эффективности ивомека и аверсекта (Ас-1) / М.А. Симецкий [и др.] //Ветеринария. - 1994. -№ 1. -С. 40-42.
16. Гельминтоценозы жвачных животных и их профилактика / А.И. Ятусевич [и др.] // Международный вестник ветеринарии. - 2005. -№ 2. -С. 31 - 33.
17. Burg, R. W. Avermectins. New family of potent Anthihelmintic Agents: Producing organism and fermentation / R.W. Burg. -1979. -P. 115-118.
18. Campbell, W.C. Abamectin and Ivermectin / W.C. Campbell //N.Y., London, Tokyo, Heidelberg: Springer-Verlag., 1989. -P. 56-61.