Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР**

**„ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ”**

**СТИБЕЛЬ**

**ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 619:615.28:636.4

АСОЦІАТИВНІ ІНВАЗІЇ У СВИНЕЙ

(епізоотологія, розробка, фармако-токсикологічне та терапевтичне обґрунтування щодо застосування бровермектин-грануляту)

**16.00.11 – паразитологія, гельмінтологія**

**16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія**

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня**

**доктора ветеринарних наук**

**Харків-2007**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Львівській національній академії ветеринарної медицини імені С.З. ґжицького Міністерства аграрної політики України.

***Наукові консультанти:***

доктор біологічних наук, професор **Секретарюк Кім Васильович,**

Львівська національна академія ветеринарної медицини імені С.З. ґжицького, завідувач кафедри паразитології та водних біоресурсів;

доктор ветеринарних наук, професор **Гуфрій Дмитро Федорович,**

Львівська національна академія ветеринарної медицини імені С.З. ґжицького, завідувач кафедри фармакології та токсикології.

***Офіційні опоненти:***

доктор біологічних наук, професор **Микитюк Володимир Васильович,** Бєлгородська сільськогосподарська академія, професор кафедри паразитології, епізоотології, мікробіології і вірусології;

доктор ветеринарних наук, професор **Коцюмбас Ігор Ярославович,**

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, директор, завідувач відділу фармакології і імунології;

доктор ветеринарних наук, професор **Сорока Наталія Михайлівна,**

Національний аграрний університет, професор кафедри паразитології та тропічної ветеринарії.

***Провідна установа****:* Білоцерківський державний аграрний університет Міністерства аграрної політики України, кафедра паразитології і фармакології, м. Біла Церква.

Захист відбудеться ”12” червня 2007 року о 930 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.359.01 в Національному науковому центрі „Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини” за адресою: 61023, м. Харків, вул. Пушкінська, 83.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного наукового центру „Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини” за адресою: 61023, м. Харків, вул. Пушкінська, 83.

Автореферат розісланий ”08” травня 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор ветеринарних наук, професор Бабкін А.Ф.

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** За останні роки в Україні спостерігається тенденція до стабільного зростання виробництва продуктів тваринництва, зокрема, свинарства. Серед причин, що стримують розвиток галузі свинарства – паразитарні хвороби, які набули широкого розповсюдження і завдають значних економічних збитків. Повідомлення у вітчизняній та зарубіжній літературі свідчать про те, що серед інвазійних хвороб свиней, які реєструються у свинарських господарствах, найбільшого розповсюдження набули – аскароз, трихуроз, езофагостомоз та саркоптоз. У свиней на відгодівлі, уражених гельмінтами, знижуються прирости маси тіла – на 18-30%, збільшуються витрати кормів – на 33,5%, а термін відгодівлі подовжується на 2-2,5 місяці. Основні втрати у свинарстві пов’язані із загибеллю поросят до відлучення – 30-50% та в період дорощування – 10-15% (Галат В.Ф., 1995-2006; Дахно І.С., 1996-2006; Шеховцов В.С., 1998-2005; Приходько Ю.О., 2002-2006; Шендрик Л.І., 2003; Пономар С.І., 2006; Якубовський М.В., 1987; Сафиуллин Р.Т., 1995).

В умовах усіх типів ведення свинарства проблема лікування та профілактики асоціативних інвазій свиней тісно пов’язана з проведенням дегельмінтизації поголів’я. Проте, більшість антгельмінтиків, поряд з дією на паразитів, проявляють на організм тварин токсичний вплив (Хмельницький Г.О., 1994-2002;  Малинін О.О., 1998-2006; Гуфрій Д.Ф., 2004-2006; Коцюмбас І.Я., 1997-2006; Канюка О.І., 2000-2006; Куцан О.Т., 2002; Гунчак В.М., 2005; Духніцький В.Б., 2006).

За останні роки ефективність багатьох наявних антгельмінтиків, різко знизилася внаслідок опірності паразитів до їх дії. Одним із перспективних шляхів подолання антгельмінтної резистентності є створення високоефективних, екологічно безпечних, економічно доступних вітчизняних лікарських форм на основі похідних із класу макроциклічних лактонів (Березовський А.В., 2001, 2003).

Успіх боротьби з гельмінтозами багато в чому залежить від наукового обґрунтування комплексу заходів, які не можуть бути здійсненні без знання різних сторін взаємовідносин у системі „паразит-хазяїн”. Необхідно зазначити, якщо питання морфології та біології гельмінтів вивчені порівняно достатньо, то відносини у системі „паразит-хазяїн” при асоціативних хворобах свиней надзвичайно слабко з’ясовані, що і підтверджує актуальність досліджень. Вивченню закономірностей становлення біологічної системи „паразит-хазяїн” при паразитарних хворобах, ролі чинників внутрішнього та навколишнього середовища в її еволюції присвячені праці вітчизнянних і зарубіжних авторів: О.П. Маркевич (1985), Ю.Г. Артеменко (1996-2004), К.В. Секретарюк (1986-2006), В.М. Апатенко (2006), Н.М. Сорока (2004), В.В. Микитюк (2001), Н.Н. Ильинских (1981-1992), Я.-О.Л, Бекиш (1972-2006), В.Я Бекиш (1999-2006). Проте і в іноземних джерелах літератури вони мало висвітлені (Kagira J.M. et al., 2003).

Проблеми цього плану в Україні розробляються вперше, тож саме тому, мають важливе теоретичне значення для науки та практичну значимість для ветеринарної медицини в плані збереження поголів’я свиней та отримання від них продукції високої біологічної цінності та санітарної якості. Проведення досліджень саме в такому аспекті є актуальним.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Представлена наукова праця – це окремий розділ комплексної теми кафедр паразитології та водних біоресурсів і фармакології та токсикології Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Ґжицького за період 1998-2006 років: „Екосистемний моніторинг паразитозів свиней, великої рогатої худоби і ставових риб: профілактика та терапія” (номер державної реєстрації 0104U009415).

**Мета і завдання досліджень.** Вивчити епізоотологічну ситуацію та видовий склад збудників асоціативних інвазій свиней в умовах різних типів господарств. З’ясувати окремі аспекти взаємовідносин у системі „паразит-хазяїн”, дослідити найбільш ефективні та економічно обгрунтовані схеми застосування нового препарату бровермектин-гранулят з урахуванням його токсичних параметрів. Впровадити науково-обґрунтовані заходи діагностики, терапії та профілактики гельмінтозів.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

– встановити епізоотологічну ситуацію щодо асоціативних хвороб свиней Західного регіону України;

– дослідити морфологічні, біохімічні, імунологічні показники крові свиней при асоціативних хворобах;

– встановити особливості генотоксичної і цитотоксичної дії метаболітів личинок нематод на кістковий мозок і лімфоцити крові;

– вивчити мутагенність зажиттєвих виділень, гомогенатів, інвазійних яєць та личинок *Ascaris suum, Trichuris suis, Oesophagostomum dentatum* у тесті Еймса;

– вивчити показники мікроядерного тесту в еритроцитах периферичної крові білих щурів за розвитку експериментального аскарозу, трихурозу та езофагостомозу;

– визначити вплив *Ascaris suum, Trichuris suis, Oesophagostomum dentatum* і змішаної інвазії на геном поросят;

– визначити параметри гострої токсичності бровермектин-грануляту на білих щурах;

**– встановити вплив препарату на системи та органи організму тварин, виявити патологоморфологічні зміни у внутрішніх органах білих щурів при тривалому введенні бровермектин-грануляту;**

– встановити ступінь кумуляції бровермектин-грануляту в організмі білих щурів;

– визначити кінетичні параметри та терміни виведення з органів і тканин свиней івермектину – діючої субстанції препарату бровермектин-гранулят;

– оцінити у порівняльному аспекті мутагенну дію препаратів: бровермектину-грануляту, бровермектину порошку, бровермектину-1% та баймеку ін’єкційного в тесті Еймса;

– визначити генотоксичну та цитотоксичну дію антгельмінтиків за методом „ДНК-комет”;

– дослідити морфологічні, біохімічні, імунологічні показники крові за дії антгельмінтиків при асоціативних хворобах свиней;

– оцінити терапевтичну та економічну ефективність антгельмінтних препаратів з групи макроциклічних лактонів;

– відпрацювати найбільш доцільну схему застосування новоствореного препарату на основі івермектину для групового застосування у свинарстві.

*Об’єкт дослідження:* моно- таасоціативні інвазії у свиней, препарати з групи макроциклічних лактонів.

*Предмет дослідження:* аскариси, трихуриси, езофагостоми, саркоптеси, їх інвазійні яйця та личинки, екскреторно-секреторні метаболіти гельмінтів, кров поросят і щурів, кістковий мозок білих щурів і мишей, антгельмінтики: баймек, бровермектин 1 %, бровермектин-порошок, бровермектин-гранулят.

*Методи дослідження:* паразитологічні, епізоотологічні, копроскопічні, акарологічні, фармакологічні, токсикологічні, гематологічні, біохімічні, імунологічні, молекулярні, цитогенетичні, патологоморфологічні, гістологічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в Україні встановлено видовий склад збудників асоціативних хвороб свиней в господарствах різної технології вирощування – на звичайних і реконструйованих фермах, господарствах-репродукторах, фермерських господарствах.

Створено рецептуру нової для вітчизняного ринку ветеринарних препаратів лікарської форми широкоспектрального протипаразитарного засобу з високим ступенем безпечності. Під час докліничних та клінічних дослідів визначено токсикодинаміку бровермектин-грануляту, встановлено його токсичні параметри в гострих і хронічних дослідах на лабораторних тваринах. Визначено кумуляцію бровермектин-грануляту в організмі щурів. Установлено динаміку змін величин коефіцієнтів маси внутрішніх органів, гематологічних і біохімічних показників крові у щурів за умов виконання хронічних токсикологічних досліджень препарату. Вивчено гістологічну структуру внутрішніх органів і процеси регенерації у щурів за його тривалого застосування. З’ясовано кінетичні характеристики діючої речовини (івермектину) дослідного препарату.

Вперше встановлено, що при інвазіях аскарисами, трихурисами і езофагостомами спостерігалися генотоксинчі та цитотоксичні зміни в клітинах хазяїна у вигляді зростання кількості одноланцюгових розривів, лужно-лабільних сайтів ядерної молекули ДНК клітин кісткового мозку та апоптичних клітин. Також установлено, що при інвазії аскарисами, трихурисами і езофагостомами в еритроцитах периферичної крові збільшується кількість мікроядер. Доведено, що при введенні антгельмінтиків групи макроциклічних лактонів не відбуваються генотоксичні та цитотоксичні зміни у клітинах хазяїна.

За результатами досліджень з’ясовано кількісні характеристики мутагенного впливу екскреторно-секреторних продуктів нематод, їх інвазійних яєць і личинок в тесті Еймса. Крім цього, проведено цитогенетичні дослідження кісткового мозку та лімфоцитів крові у неспецифічного і специфічного хазяїнів у період міграції личинок нематод. Вивчено морфологічні, біохімічні показники крові та динаміку Т- і В-лімфоцитів, накопичення імуноглобулінів класів M і G у сироватці крові при змішаних інвазіях та після дії антгельмінтиків.

Наукову новизну підтверджено деклараційними патентами на корисну модель № 4394, Україна 7 G01N33/48, С12N15/06, G01N33/49 „Спосіб виготовлення препаратів метафазних хромосом свиней” Заявл. 05.05. 2004 р. Опубл. 17.01. 2005 р. Бюл. № 1. „Спосіб виявлення генотоксичної і цитотоксичної дії антигельмінтиків” № 14610, Україна МПК (2006) G01N33/15, А61Р 33/00, С12Q 1/00, С12R 1/91 (2006/01) Заявл. 12.08. 2005 р. Опубл. 15.05. 2006 р. Бюл. № 5.

**Практичне значення одержаних результатів.** Основні положення дисертаційної роботи ввійшли до навчального посібника „Гельмінтози свиней”, затвердженого Міністерством аграрної політики України (Наказ № 18-2-1-13/1030 від 10.10.2003 р.), 2004 р.; методичних рекомендацій „Комплекс заходів та лікарські препарати при асоціативних паразитозах свиней”, затверджених Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України (Наказ № 7 від 12.12.2004 р.), 2005 р.; „Методичних рекомендацій щодо попередження та ліквідації захворювань свиней на гельмінтози”, затверджених Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України (Наказ № 3 від 20.12. 2006 р.), 2007 р. На основі результатів токсикологічних досліджень розроблено технічні умови ТУ У 24.4-14332579-027:2005 на препарат „Бровермектин-гранулят”, затверджених Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України (Наказ № 02568182/030074 від 28 квітня 2005 р.). Розроблено та затверджено „Настанову щодо застосування препарату „Бровермектин-гранулят” для практики ветеринарної медицини (2005). Результати досліджень використовуються у навчальному процесі при викладанні дисциплін „Паразитологія та інвазійні хвороби тварин”, „Ветеринарна фармакологія” і „Ветеринарна токсикологія” студентам Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Ґжицького за спеціальністю 7. 130501 „Ветеринарна медицина”.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провів пошук і аналіз даних літератури, підбір і формування груп лабораторних тварин і свиней, виконав експериментальні та лабораторні дослідження, статистичну обробку та обґрунтування результатів. Токсикологічні, кінетичні та патологоморфологічні дослідження виконані здобувачем у лабораторіях Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок (м. Львів). Цитогенетичні дослідження для виявлення рівня мутагенного навантаження хромосомних аберацій проводили у відділенні діагностики патології Львівського науково-дослідного інституту спадкової патології МОЗ України. Вивчення мутагенної дії в дослідах на *A. suum, T. suis, Oe. dentatum* і антгельмінтиків у тесті Еймса проведено на кафедрі генетики і біотехнології Львівського національного університету імені І. Франка. Генотоксичні і цитотоксичні дослідження антгельмінтиків і метаболітів гельмінтів на клітини кісткового мозку мишей та лімфоцити крові свиней in vitro проведено у Вітебському державному ордена Дружби народів медичному університеті (республіка Бєларусь). Розробку бровермектин-грануляту – нового лікарського засобу, його доклінічні і експериментально-виробничі дослідження на свинях, автор проводив у співпраці з доктором ветеринарних наук, професором А.В. Березовським (НВФ „Бровафарма”, м. Бровари, Київська область).

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на наукових конференціях різного рівня фахівців і отримали загальне схвалення професорсько-викладацького складу, наукових співробітників та аспірантів на щорічних засіданнях вченої ради Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького у 2003-2007 роках та Міжнародних науково-практичних конференціях і з’їздах: „Современные проблемы общей, медицинской и ветеринарной паразитологи” (Витебск, 2004, 2006); „Забезпечення ветеринарно-санітарного благополуччя тваринництва, якості і безпеки продукції” (Одеса, 2004, 2006); „Біологічні основи продуктивності та здоров’я тварин” (Львів, 2004-2006); „Ветеринарна медицина-2005: Сучасний стан та актуальні проблеми забезпечення ветеринарного благополуччя тваринництва” (Ялта, 2005); „Здобутки і перспективи розвитку ветеринарної медицини” (Суми, 2004, 2005)”; „100-річчя з дня народження акад. О.П. Маркевича (Севастополь-Ласпі, 2005); „Ветеринарні препарати: розробка, контроль якості та застосування” (Львів, 2005); „Актуальные проблемы ветеринарной медицины в условиях современного животноводства” (Минск, 2005); „Проблеми екології ветеринарної медицини Житомирщини” (Житомир, 2005); „Сучасні проблеми біохімії, фізіології та функціональної морфології продуктивних тварин” (Дніпропетровськ, 2005); „Ветеринарне забезпечення свинарства: сучасний стан і шляхи розвитку” (Харків, 2005, 2006); „100-річчя з дня народження акад. Р.С. Чеботарьова (Київ, 2006); „Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями” (Москва, 2006); „Сучасні проблеми ветеринарної фармакології, токсикології і фармації” (Київ, 2006); „Селекційно-технологічні аспекти розвитку свинарства в різних регіонах світу” (Миколаїв, 2006); „Сучасні проблеми ветеринарної медицини у свинарстві” (Київ, 2006); „Наукові та практичні аспекти ветеринарної медицини в Україні” (Біла Церква, 2006); „VI-з’їзд паразитоценологів України” (Харків, 2006).

**Публікації.** Основні положення дисертації опубліковано в 40 наукових працях, з яких 29 статей опубліковано у фахових виданнях що входять до переліку, затверджених ВАК України (з них 24 одноосібно); одному навчальному посібнику, 2-х методичних рекомендаціях, 2-х патентах, 6-и збірниках матеріалів і тез конференцій.

**Обсяг і структура роботи.** Дисертація викладена на 300 сторінках комп’ютерного тексту та складається з наступних розділів: вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, результатів експериментальних досліджень, аналізу і узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел і додатків. Робота ілюстрована 99 таблицями (49 сторінок) та 41 рисунком (20 сторінок). Список літературних джерел включає 638 найменувань, у тому числі – 434 зарубіжних авторів.

# МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертаційна робота виконана протягом 1998-2007 років. Гельмінтологічні та фармакологічні дослідження препаратів виконані на кафедрах паразитології та водних біоресурсів, фармакології та токсикології Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. Дослідження епізоотологічної ситуації асоціативних інвазій свиней проводили у господарствах Західного регіону України. Відомості про поголів’я свиней, спеціалізацію і технологію виробництва, паразитологічну ситуацію ми отримували та аналізували із матеріалів звітності обласних державних лабораторій ветеринарної медицини та інформації отриманої безпосередньо від власників і спеціалістів свиногосподарств.

Експериментальні та клінічні дослідження на свинях проведено у господарствах: ТзОВ агрофірма „Угринів” Сокальського району і ПП „Західний Буг” Буського району (Львівська область), СГПП „Рать” Луцького району (Волинська область), ПСП „Шпанівське” Рівненського району (Рівненська область), селянсько-фермерського господарства Ю.М. Веденівського Кіцманського району (Чернівецька область). Для досліджень використовували препарати: бровермектин 1%, бровермектин-порошок і бровермектин-гранулят виготовлені НВФ „Бровафарма” (Україна) і баймек фірми *„Bayer AG”* (Німеччина).

У базових господарствах, у різні пори року, регулярно відбирали кал для дослідження на наявність яєць і личинок гельмінтів, визначали екстенсивність та інтенсивність гельмінтозної інвазії. Виділені яйця аскарисів і трихурисів, личинки езофагостом культивували до інвазійної стадії. Зараження поросят інвазійними яйцями і личинками проводили індивідуально, перорально за допомогою металевого зонда за методикою Г.А. Котельникова та В.М. Хренова (1984).

У приміщеннях, де утримували тварин, відбирали зішкреби з підлоги, стін, загородок станків, годівниць, змиви з автопоїлок, мітли, скребків, взуття обслуговуючого персоналу та досліджували на наявність яєць гельмінтів за методом А.І. Корчагіна (1986).

Токсикологічні дослідження виконували на клінічно здорових лабораторних тваринах, яких підбирали за принципом аналогів та утримували в однакових умовах згідно з методичними рекомендаціями „Токсикологічний контроль нових засобів захисту тварин” (Косенко М.В. з співавт., 1997) та „Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів” (Коцюмбас І.Я., 2006).

Встановлення параметрів гострої токсичності проводили на 90 білих мишах та 78 білих щурах. Середньосмертельні дози (DL50) вираховували за методами Г. Кербера (1931), Г. Першина (1939), Ж.Т. Літчфільда та Ф. Уілкоксона (1949), В.Б. Прозоровського (1962) та Б.М. Штабського (1980).

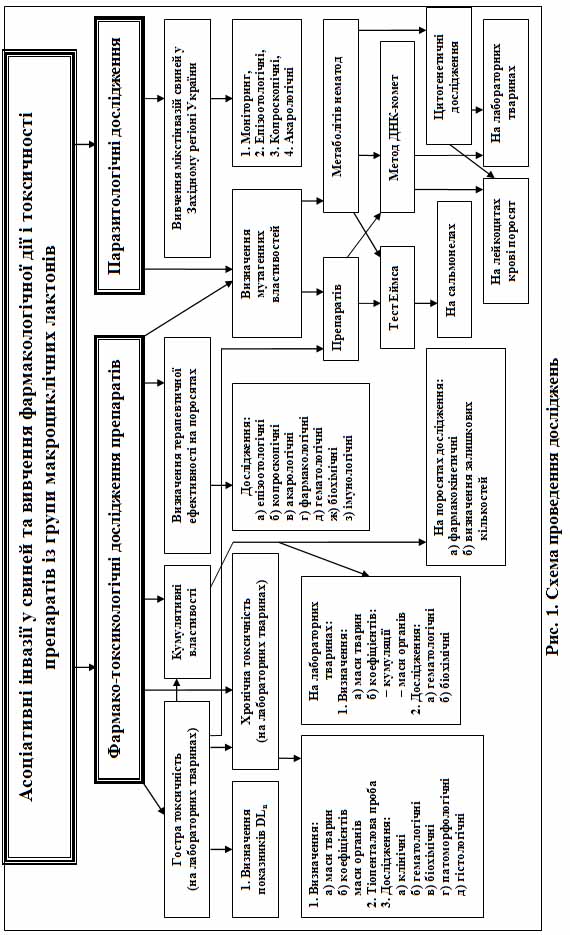
Хронічну токсичність вивчали на 48 білих щурах, аналогічних за масою. З них було сформовано 4-и групи по 12 щурів у кожній.

Тварини І групи були контрольними, їм вводили 1,5% розчин крохмалю. Щурам трьох дослідних груп вводили бровермектин-гранулят у дозах: ІІ групи – 200 мг/кг (1/60 DL50) – терапевтичну, ІІІ групи – середню між терапевтичною та 1/10 DL50  – 480 мг/кг, тобто 1/25 DL50 та ІV групи – 1/10 DL50 – 1200 мг/кг. Масу тіла визначали зважуванням перед початком досліду на 7 та 30 доби.

Властивості препарату щодо кумуляції визначали на 12 білих щурах, які були поділені на дві аналогічні групи, за методикою *Lima K.S. et al.,* 1961. Коефіцієнт кумуляції визначали за формулою, запропонованою Ю.С. Каганом і В.В. Станкевичем (1964). Сумарно введену середню дозу препарату на одну тварину визначали за К.К. Сидоровим (1961).

Бровермектин-гранулят на 1,5% розчині крохмалю у гострому і хронічному (30 діб) дослідах та в досліді щодо кумуляції (24 доби) вводили лабораторним тваринам натще, внутрішньошлунково за допомогою зондів. Упродовж усіх дослідів проводили спостереження за клінічним станом лабораторних тварин.

У кінці тривалих дослідів тварин зважували, декапітували за легкого ефірного наркозу та одержували від них зразки крові для проведення гематологічних і біохімічних досліджень. Після розтину від тварин відбирали органи, зважували та визначали коефіцієнти їх маси.У щурів кожної групи, за розвитку хронічного досліду, на наступну добу після останнього введення бровермектин-



грануляту, визначали дезінтоксикаційну функцію печінки. Для цього тваринам внутрішньочеревно вводили 1% розчин тіопенталу натрію в дозі 40 мг/кг маси тіла і визначали тривалість їх сну (Єлизарова О.Н. и др., 1974).

У хронічному досліді, на наступну добу після останнього введення бровермектин-грануляту та на 15 добу (період відновлення), у щурів після забою (при легкому ефірному наркозі) здійснювали макроскопічні та гістологічні дослідження внутрішніх органів за загальноприйнятими методиками (Меркулов Г.А., 1969). Мікрофотографування проводили з використанням мікроскопа „*OLIMPUS CX* *41*” при збільшеннях х 200 та х 400.

Визначення кінетичних параметрів і термінів виведення залишків івермектину проводили на 20 поросятах 3,5-місячного віку, з яких було сформовано чотири аналогічні групи (n = 5). Бровермектин-гранулят згодовували протягом 7 діб у формі лікувально-кормової суміші (з розрахунку 0,2 г/кг маси тіла). Перед початком досліду, на третю добу згодовування, а також на 1; 7; 14 доби після закінчення згодовування, від поросят І групи відбирали проби крові. Від тварин ІІ, ІІІ та ІV груп, відповідно, на 1; 5 та 8 доби після закінчення згодовування та забою відбирали зразки печінки, м'язової та жирової тканин для визначення залишкових кількостей івермектину методом імуноферментного аналізу (*ЕLISА*) із застосуванням тест-систем виробництва Євро-Діагностика (Нідерланди). Кольорову реакцію у планшетах вимірювали на рідері *Тіtегtек Multiscan* (Великобританія). Кількісний розрахунок вмісту івермекгину в пробах проводили із застосуванням *ПЗ* *Ridawin* (*Crooks S.R.H. et al.,* 1988, *Celine M. et al.,* 2002).

Визначення фармакологічних властивостей і терапевтичної ефективності препаратів групи івермектинів проводили на відібраних за принципом аналогів 78 поросятах великої білої породи 2-4 – місячного віку з спонтанним ураженням саркоптозом. Поросят І, ІІ і ІІІ груп інвазованих саркоптозом, експериментально заражали інвазійними яйцями аскарисів у кількостях 500, 750 і 1000 тис./кг; IV, V і VI груп – трихурисів у кількостях 1000, 1500 і 2000 тис./кг; VII, VIII і IX груп – інвазійними личинками езофагостом у кількостях 1500, 2000 і 2500 тис./кг; X групи – одночасно інвазійними яйцями в кількості 200 *А. suum* і 350 *T. suis* та 500 інвазійних личинок *Oe. dentatum* на 1 кг маси тіла тварини; XI групи – 400 інвазійних яєць *А. suum* і 700 *T. suis* та 1000 інвазійних личинок *Oe. dentatum*, а поросят XII групи відповідно – в кількостях 600, 1050 та 1500 інвазійних яєць і личинок на 1 кг маси тіла тварини. Суміш яєць і личинок у вказаній кількості у 2% крохмальній суспензії вводили перорально за допомогою металевого зонда. Поросята XIII групи (інтактні) були контролем. Їм вводили 2% крохмальний розчин. Після їх зараження проводили підшкірну ін’єкцію бровермектином 1% і баймеком в терапевтичних дозах – 1 мл/33 кг, а бровермектин-гранулят у дозах: 0,1; 0,15 і 0,2 г/кг маси тіла давали із комбікормом 7 діб підряд. Економічну ефективність баймеку, бровермектину 1% та бровермектин-грануляту при асоціативних інвазіях свиней визначали за „Методикою визначення ефективності антгельмінтиків при гельмінтозах свиней” (Пономар С.І. та ін., 2001).

Кров для гематологічних, біохімічних і імунобіологічних досліджень від поросят відбирали із краніальної порожнистої вени на 7; 14; 21; 28 і 42 доби після введення препаратів. Копроовоскопічні дослідження проводили до дегельмінтизації та на 7 і 14 доби після введення антгельмінтних препаратів (Котельников Г.А., 1984).

У крові лабораторних тварин і свиней визначали: кількість еритроцитів і лейкоцитів підрахунком на сітці Горяєва лічильної камери; диференційний підрахунок лейкоцитів – мікроскопічним дослідженням мазків крові; концентрацію гемоглобіну – гемоглобінціанідним методом (з ацетонціангідридом) (Кондрахин И.П. и др., 1985).

У дослідах на щурах визначали гематокритну величину – мікрометодом з використанням мікроцентрифуги. На основі гематологічних показників крові визначали еритроцитарні індекси: кольоровий показник крові, середній об’єм еритроцита, середній вміст гемоглобіну в еритроциті, середню концентрацію гемоглобіну в еритроциті (Козинец Г.И. и др., 1997).

У сироватці крові свиней і лабораторних тварин, за допомогою стандартних наборів реактивів науково-виробничої фірми *“SIMKO Ltd”* та *“Lachema”* (Чехія) визначали активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) (К.Ф. 2.6.1.1) і аланінамінотрансферази (АлАТ) (К.Ф. 2.6.1.2) – уніфікованим динітрофеніл-гідразиновим методом Райтмана-Френкеля; лужної фосфатази (ЛФ) (К.Ф. 3.1.3.1) – методом гідролізу динатрійфенолфосфату; загальних ліпідів – за реакцією з фосфованіліновим реактивом; тригліцеролів – омиленням гідроксидом калію (Меншиков В.В., 1987). Вміст загального білка визначали за допомогою рефрактометра *RL3*; співвідношення білкових фракцій сироватки крові – методом електрофорезу на плівках із ацетату целюлози; вміст загального та вільного холестеролу за методом М.А. Станкевіченє (1969); концентрацію глюкози – за допомогою набору ООО „Агат-Мед” (м. Москва, Росія), глюкозо-агат методом.

У сироватці крові поросят визначали загальний білок – за біуретовою реакцією, описаною В.Г. Колбом і В.С. Камишніковим (1982), активність холінестерази (ХЕ) [КФ. 3.1.1.8] – колориметричним методом (Меншиков В.В., 1987). Кількість Т- і В-розеткоутворюючих лімфоцитів у периферичній крові поросят визначали за методом Д.К. Новікова та В.І. Новікової (1979). Імуноглобуліни класів G і M визначали імуноферментним аналізом (ІФА) виробництва НВЛ „Гранум” (м. Харків).

Оцінку мутагенної дії прижиттєвих виділень, гомогенатів, інвазійних яєць, личинок гельмінтів та івермектинів проводили за тестом *B.N. Ames et al.,* 1975. Для одержання екскреторно-секреторних метаболітів, гомогенату, інвазійних яєць аскарисів і трихурисів та личинок езофагостом дорослих гельмінтів інкубували в стерильному ізотонічному розчині хлориду натрію у термостаті при t+30°С. Мутагенну дію бровермектину 1% розчину та баймеку визначали у дозах 1; 0,1 та 0,01 мкг/чашку, а бровермектин-порошку та бровермектин-грануляту – у дозах 10,0; 1,0 та 0,1 мкг/чашку.

У модельних дослідах генотоксичну і цитотоксичну дію антгельмінтних препаратів та інвазійних яєць і личинок гельмінтів вивчали на суспензіях клітин кісткового мозку мишей і лімфоцитах свиней за методом „ДНК-комет” (*N.P. Singh et al.,* 1988; в модифікації *В. Hellman et al.,* 1995). Для вивчення даної дії препаратів було проведено 2 серії дослідів – на дослідних тваринах і на крові свиней in vitro. Було використано 80 мишей-самців лінії СВА 4-5-місячного віку і 5 поросят 2-3-місячного віку. Мутагенну дію бровермектину 1% та баймеку визначали у дозах 0,015; 0,03 та 0,045 мл/кг, а бровермектин-порошку та бровермектин-грануляту – у дозах 0,1; 0,2 та 0,3 г/кг. Вивчення генотоксичної і цитотоксичної дії інвазійних яєць і личинок гельмінтів було проведено на 72 мишах-самцях. З них було сформовано 12 дослідних груп, по 6 тварин у кожній. Дослідних тварин 9-и груп заражали в кількості – 5; 10 і 20 інвазійних яєць *А. suum і T. suis* та личинок *Oe. dentatum* на 1 г маси тіла тварини відповідно. Контролем слугували миші 3-х груп (інтактні). Аналіз мікропрепаратів проводили на люмінесцентному мікроскопі „Мікмед-2” фірми „ЛОМО” при х 600. Зображення комет на мікропрепаратах фотографували за допомогою цифрової фотокамери *„Nikon Coolpix-4500”.*

Оцінку мутагенної дії інвазійних яєць і личинок гельмінтів за допомогою метафазного аналізу клітин кісткового мозку лабораторних тварин проводили за методом *С.E. Ford* (1956) та в дослідах на лейкоцитах крові поросят за методом *P.S. Moorсhead et al.* (1960). Каріотип клітин кісткового мозку вивчали на 72 білих щурах-самцях, із яких було сформовано 12 груп (n = 6), при тих же дозах зараження та добах дослідження як і при оцінці мутагенної дії інвазійних яєць та личинок гельмінтів за методом „ДНК-комет”. Визначення змін каріотипу проводили на 7; 10; 14; 20; 21; 28; 30; 40; 42 та 60 доби після зараження. Мутагенну дію метаболітів визначали за частотою клітин зі структурними порушеннями хромосом у дослідах в порівняні з контролем. Оцінку стану хромосом на лейкоцитах крові поросят було проведено на 78 поросят великої білої породи 2-4-місячного віку, із яких було сформовано 13 груп (n = 6). Кількість заражень та час досліджень були такіж як і при клініко-експериментальних дослідженнях, але без введення антгельмінтних препаратів. Дослідження хромосом проводили за допомогою мікроскопа *„Jenamed 2”* (*Carl Zeiss Jena*) із х 1000. Облік аберацій хромосом здійснювали згідно з рекомендаціями ВООЗ (Бактон К., Эванс Г., 1975).

Виявлення мутагенної дії інвазійних яєць і личинок гельмінтів за мікроядерним тестом проводили за методикою *W. Schmid* (1976). Показники мікроядерного тесту визначали на тих же 72 білих щурах і в аналогічних кількостях інвазії та часу, що і при визначенні хромосомних аберацій методом метафазного аналізу клітин кісткового мозку. Результати досліду виражали у проміле.

Статистичну обробку отриманих даних та оцінку вірогідності проводили за параметричним критерієм Фішера-Стьюдента з використанням ІВМ-сумісного комп’ютера. Кореляційний коефіцієнт визначали за методикою, описаною І.А. Ойвіним (1960).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

**Епізоотологічна ситуація з асоціативних хвороб свиней у господарствах Західного регіону України.** У результаті проведеного моніторингу епізоотичної ситуації та за результатами паразитологічних досліджень свиней щодо інвазійних хвороб (аскароз, трихуроз, езофагостомоз і саркоптоз) у свиногосподарствах різної форми власності Західного регіону України найвища ураженість тварин встановлена: аскарисами (37,2%), трихурисами (29,4%), езофагостомами (25,4%) і саркоптозом (60,8%).

Подвійну нематодозну інвазію встановлено: аскарисами і трихурисами – у 10,5%, аскарисами та езофагостомами – у 8,8%, трихурисами і езофагостомами – у 6,3%, потрійна – у 5,3% поголів’я свиней.Загалом у господарствах саркоптозну і нематодозну інвазію було встановлено – у 39,9% обстежених свиней (рис. 2).

**Рис. 2 Ураженість свиней різного віку нематодами і саркоптозом у господарствах Західного регіону України**

Отже, найбільш розповсюдженими інвазіями свиней є аскароз, трихуроз, езофагостомоз, саркоптоз у різних комбінаціях. Ураженість свиней окремими видами паразитів та їх асоціаціями в певній мірі залежить від типу утримання в господарствах.

**Вплив метаболітів нематод і кліщів на гомеостаз специфічного хазяїна.** При трихурозі в крові інвазованих поросят відзначалося зменшення кількості еритроцитів, однак вірогідне зменшення їх рівня на 7,5% (р<0,05) відносно контролю встановлено лише на 28-у добу.

Поряд із зниженням кількості еритроцитів, вміст гемоглобіну крові на 14-у добу досліду зменшувався відносно контролю на 9,2% (р<0,05). По мірі розвитку захворювання, вміст згаданого вище показника знижувався і на 21-у добу був на 12,6% (р<0,001) меншим, ніж у контрольних тварин. На 28-у і 42-у доби у хворих поросят вміст гемоглобіну був нижчим на 20,0 і 20,4% (р<0,001). У поросят хворих на езофагостомоз встановлено вірогідне зниження вмісту гемоглобіну крові на 14-у, 21-у, 28-у і 42-у доби відповідно на 12,9; 17,6; 18,3% (р<0,01; р<0,001) і 7,0% (р<0,05) порівняно з контролем. При ураженні аскарисами рівень гемоглобіну поступово знижувався на 14-у, 21-у, 28-у і 42-у доби, відповідно на 10,6; 17,7; 19,8 і 18,5% (р<0,01; р<0,001). При одночасному ураженні поросят аскарисами, трихурисами, езофагостомами і саркоптесами, протягом усього періоду інвазійного процесу, рівень гемоглобіну крові був нижчим, ніж у контролі на 21-у добу – на 10,4% (р<0,001), на 28-у – на 16,4% (р<0,01), на 42-у добу – на 15,3% (р<0,001). Слід зазначити, що вірогідне зниження рівня гемоглобіну відзначалося з 14 доби інвазій і продовжувалося до кінця дослідження.

Зміни білої крові при моно- і змішаних нематодозах проявлялися підвищенням кількості лейкоцитів. Вірогідно високий рівень лейкоцитів, порівняно з контролем, встановлено з 14-ї доби езофагостомозної інвазії та з 28-ї доби при трихурозі, а на 42-у добу вірогідне збільшення кількості лейкоцитів виявлено при аскарозі та змішаній інвазії. При ураженні тварин езофагостомами максимальну кількість лейкоцитів у крові встановлено на 14-у, 21-у, 28-у і 42-у доби, вище до контролю на 23,4; 31,3; 41,5% (р<0,05) та на 48,5% (р<0,01) відповідно, а при трихурозній інвазії на 28-у і 42-у доби – на 28,2% та 45,6% (р<0,05). У поросят, інвазованих аскарисами, на 42-у добу після зараження кількість лейкоцитів у дослідних тварин перевищувала контрольні показники на 41,9%, а при змішаній інвазії – на 45,8% (р<0,01).

Поряд із збільшенням загальної кількості лейкоцитів змінювалося співвідношення клітин білої крові. При всіх моно- та змішаних інвазіях, незалежно від терміну зараження, нами виявлено вірогідне збільшення кількості еозинофілів. За аскарозної інвазії у периферичній крові на 7-у добу після ураження встановлено різке підвищення, порівняно з контролем, еозинофілів у 3 рази (р<0,001), на 14-у – у 4,8 рази (р<0,001), на 21 і 28 доби, відповідно у 3,6 і 1,8 рази (р<0,001). У подальшому, по мірі досягнення гельмінтами статевої зрілості, кількість еозинофілів за аскарозної інвазії почала знижуватися і, порівняно з тваринами контрольної групи, була вже на 42 добу більшою лише на 32% (Р<0,05). У поросят інвазованих трихурисами встановлено підвищення відсотка еозинофілів на 7 добу у 1,3 рази (р<0,05), на 14 у 2,1 рази (р<0,001), на 21 у 2,5 (р<0,001), на 28 у 2,8 (р<0,001) та на 42 добу у 3,8 рази (р<0,001). Після зараження, езофагостомами їх кількість зростала у 1,4 рази (р<0,01) – на 7 добу, 1,8 (р<0,01) – на 14, 1,9 (р<0,001) – на 21, у 2,4 (р<0,001) – на 28 та у 2,5 рази (р<0,001) – на 42 доби. При змішаному ураженні свиней кількість еозинофілів у периферичній крові інвазованих поросят підвищувалася на 7 і 14 доби після зараження, відповідно, у 3,3 (р<0,001) і 3,2 рази (р<0,001). Потім їх рівень дещо понижувався, але залишався високим і перевищував показники контрольної групи у 2,5; 2,3 і 2,1 рази (р<0,001), відповідно, на 21; 28 та 42 доби. У інвазованих свиней виявлено зміни, порівняно з контрольною групою, за показником кількості лімфоцитів, рівень яких залежно від часу та виду збудника, або знижувався, або збільшувався. Вірогідне зменшення лімфоцитів виявлено у крові свиней починаючи з 21 доби за аскарозної інвазії та збільшення з 28 доби за трихурозного і змішаного ураження. У поросят, інвазованих аскарисами на 21 добу після зараження кількість лімфоцитів зменшилася на 14,0%, на 28 і 42 доби, відповідно, на 12,0% і 16,0% (р<0,01). При уражені трихурисами кількість лімфоцитів на 28 і 42 доби зростала відносно контролю на 9% і 10% (р<0,05), а при змішаній інвазії – на 11% (р<0,01).

Результати досліджень вмісту загального білка у сироватці крові свідчать, що його рівень знижувався або збільшувався, залежно від часу та виду інвазії. Встановлено лише вірогідне збільшення, відносно контрольної групи тварин, вмісту загального білка на 14 добу при аскарозній інвазії на 24,0% (р<0,05). Слід зазначити, що на 42 добу після зараження, вміст загального білка був дещо нижчим від величин контрольних показників.

Вірогідне зростання активності ферментів у сироватці крові поросят починалося з 7 доби після зараження. У поросят, інвазованих трихурисами, найбільшу активність АсАТ і АлАТ встановлено на 28 і 42 доби, відповідно, у 3 і 4 рази (р<0,001). Після зараження поросят езофагостомами та аскарисами активність ферментів була вищою у 2 і 3 рази (р<0,001) на 42 добу досліду. У поросят, заражених змішаною інвазією, найбільшу активність АсАТ і АлАТ встановлено на 28 і 42 доби, відповідно у 2 і 3 рази (р<0,001). Активність холінестерази у всіх інвазованих тварин вірогідно знижувалася з 14 доби ураження. Аналіз отриманих результатів показав, що у інвазованих аскарисами поросят вірогідне зниження активності ХЕ, порівняно з контрольною групою, на 14 добу становило 22% (р<0,05), на 21; 28 та 42 доби – на 29% (р<0,01, р<0,001). У проросят, уражених трихурисами та езофагостомами, відзначено зниження активності ХЕ на 21; 28 та 42 доби, відповідно, на 31 і 26%, 32 і 27% та 32 і 24% (р<0,01, р<0,001). У поросят уражених змішаною інвазією активність ХЕ у сироватці крові вірогідно знижувалася на 14-у добу на 24% (р<0,05), на 21; 28 та 42 доби – на 31-32% (р<0,01; р<0,001).

У крові інвазованих свиней спочатку виявлено збільшення кількості Т- лімфоцитів із поступово послідовним їх зменшенням. У поросят, уражених трихурисами, встановлено вірогідне підвищення кількості Т-лімфоцитів на 7 та 14 доби інвазії, відповідно, на 31 (р<0,05) і 29% (р<0,01) до показників контрольних тварин. У подальшому відзначено зниження їх кількості, яка на 42 добу була на 10% нижчою. За розвитку езофагостомозу вміст Т-лімфоцитів на 7 добу інвазії перевищував вірогідно на 36% (р<0,01) значення контрольних тварин, а на 42 добу був на 16% нижчим від контролю. При аскарозі поросят на 7 добу рівень Т-лімфоцитів був вірогідно вищим на 13% (р<0,05) від контролю, а на 28 та 42 був вірогідно нижчим на 14 і 20% (р<0,05). При змішаній інвазії на 7 добу виявлено збільшення вмісту Т-лімфоцитів на 8,0%, а на 42 їх зменшення на 17%. Аналізуючи показники рівня В-лімфоцитів у крові інвазованих поросят нами встановлено вірогідне збільшення згаданого вище показника у крові тварин з 14 доби за моно- та змішаної інвазій. На 14 добу досліду виявлено, порівняно з контролем, вірогідне підвищення вмісту В-лімфоцитів крові при змішаній інвазії на 21 % (р<0,05). На 21 добу встановлено підвищення вмісту В-лімфоцитів за розвитку езофагостомозу, аскарозу та змішаної інвазії, відповідно на 22; 33 і 41% (р<0,05), на 28 – відповідно на 20; 63 і 43% (р<0,01; р<0,001). У подальшому проходить зниження вмісту В-лімфоцитів, але їх рівень залишався дещо вищим від контролю, а при змішаній інвазії на 42 добу досліду він залишався на 25% (р<0,05) вірогідно вищим від показників контрольної групи.

Рівень IgM у сироватці крові інвазованих поросят вірогідно збільшувався, порівняно з показниками тварин контрольної групи, з 7 доби ураження. При інвазуванні поросят моно- та змішаною інвазією на 7 добу досліду це зростання відповідно, становило 40; 40; 73 та 33% (р<0,05; р<0,01), на 14 – 131, 113, 200 та 188% (р<0,001), на 21 – 190; 50; 120 і 110% (р<0,05; р<0,001) та на 28 добу – 118; 41; 124 і 41% (р<0,05; р<0,001). Поступово проходить зниження вмісту IgM, але його рівень залишався вищим від контролю, так при аскарозі та езофагостомозі на 42 добу досліду він залишався, відповідно, вірогідно вищим на 44 і 33% (р<0,05).

При дослідженні вмісту IgG встановлена така ж закономірність, що і за вмістом IgМ. Вміст IgG у контрольній групі відзначався, в середньому, у межах 1,48±0,09-1,60±0,13 відсотків. Із розвитком інвазійного процесу та посиленням імунної відповіді проходило накопичення у сироватці крові IgG інвазованих поросят. При зараженні поросят аскарисами встановлено повільне наростання концентрації IgG у сироватці крові на 7 добу інвазії на 25,68% (р<0,05), а максимальний рівень IgG відзначався на 21 добу після зараження – 2,26±0,17 г/л (р<0,01), який утримувався майже на одному і тому ж рівні до 42 доби інвазії.

При визначенні вмісту IgG у сироватці крові встановлено його збільшення, порівняно з контролем, на 14 добу на 31% (р<0,05), при зараженні езофагостомами та аскарисами показник на вірогідно високому рівні утримувався протягом усього періоду досліджень. За розвитку трихурозу максимальний вміст IgG встановлено на 21 добу, який на 33% (р<0,05) перевищував величини показників контролю і залишався підвищеним до 42 доби досліду. При змішаній інвазії концентрація IgG починала зростати відповідно з 14 доби на 38% (р<0,001) і вірогідно зростала до 42 доби досліду до 47% (р<0,01).

Отже, метаболіти нематод і кліщів суттєво впливали на кровотворну функцію, імунний статус організму тварин і функціональний стан внутрішніх органів.

**Особливості мутагенної, генотоксичної і цитотоксичної дій метаболітів нематод на штами мікроорганізмів та кістковий мозок і лімфоцити крові.**

У наших дослідженнях за тестом Еймса встановлено, що у прижиттєвих виділеннях *A. suum* індукція реверсій спостерігалася на штамі ТА-98 у трьох концентраціях, а на штамі ТА-100 – лише при нативній концентрації. Перевищення кількості колоній у дослідах, порівняно з контролем, було більшим у 2-3 рази. У *T. suis* мутагенна активність у більшій мірі проявлялася на штамі ТА-100, де кількість колоній була більшою у 4,3-5,3 рази, а на штамі ТА-98 вона виявлена лише при нативній концентрації. У прижиттєвих виділеннях *Oe. dentatum* мутагенність встановлено на двох штамах. Активність трьох концентрацій у досліді була більшою у 2,7-6,0 рази, порівняно з контролем.

При визначені мутагенної активності загального гомогенату аскарисів на штамах ТА-98 і ТА-100 нативна концентрація індукувала реверсію в 2-4 рази вищу, ніж у контролі. При розведенні гомогенату в 10 разів індукція генних мутацій виявлена лише на штамі ТА-98. Мутагенна активність загального гомогенату трихурисів виявлена при всіх концентраціях на штамі ТА-98, а при нативній та в 10 разів меншій концентрації – на штамі ТА-100. Перевищення колоній *S*. *thyphimurium* коливалося в межах 2,1-3,7 разів і мутагенність оцінювалась в один бал. Мутагенна активність загального гомогенату езофагостом виявлена при нативній та в 10 разів меншій концентрації на штамах ТА-98 і ТА-100. Кількість колоній *S. thyphimurium* була в межах 2,2-5,4 разів і оцінена в один бал. При нативній концентрації мутагенна активність гомогенату інвазійних яєць аскарисів виявилася на двох штамах у 100% випадків. При визначенні мутагенної активності гомогенату інвазійних яєць трихурисів на обох штамах встановлено стабільну реверсію, в межах від 2,2 до 3,6 разів. При визначенні мутагенної активності гомогенату інвазійних личинок езофагостом виявилось, що індукція генних мутацій встановлена, в основному, за механізмом заміни пар основ. За цих умов перевищення кількості колоній у дослідах над контролем було в межах 3,5-6,5 разів. Мутагенність гомогенату інвазійних личинок встановлена на штамі ТА-100 при всіх концентраціях, а на штамі ТА-98 лише при нативній концентрації.

Отже, екскреторно-секреторні виділення аскарисів, трихурисів, езофагостом, а також гомогенати нематод та їхніх інвазійних яєць і личинок, проявляють мутагенну дію та індукують зворотні генні мутації до гістидин незалежності в штамах *S.* *thyphimurium* ТА 98 і ТА 100.

При зараженні білих щурів у кількості 5, 10 та 20 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини на 7 добу дослідження встановлено, що частота еритроцитів із мікроядрами була, відповідно, у 3,6; 6 і 9,6 рази більшою, ніж у контрольній групі (р<0,05; р<0,001), на 14 – у 3,2; 5,2 і 7,7 рази (р<0,01; р<0,001). Починаючи з 21 доби кількість еритроцитів із мікроядрами знижувалась, однак була більшою до контролю, відповідно, у 2,8, 4,1 (р<0,01) і 5,6 (р<0,01) рази, а на 28 – у 2,3, 2,8 (р<0,05) і 3 (р<0,05) рази.

За розвитку трихурозу, при заражені у кількості 5 інвазійних яєць на 1 г маси тіла тварини, встановлено вірогідне збільшення кількості мікроядер до контролю у 2,3 рази (р<0,05) лише на 40 добу. При зараженні щурів у кількості 10 яєць на 1 г маси тіла тварин вірогідне збільшення кількості мікроядер встановлено у 2,1 рази (р<0,05), починаючи з 20 доби інвазії. На 30 і 40 доби досліду їх кількість зростала до контролю, відповідно у 2 і 3,1 рази (р<0,01). До 60 доби кількість еритроцитів із мікроядрами дещо знизилась, проте була у 2,8 разів більшою, ніж у контролі (р<0,05). При зараженні у кількості 20 яєць на 1 г маси тіла вірогідне підвищення числа еритроцитів із мікроядрами на 10; 20; 30 і 40 доби, відповідно, становило до контролю у 2,3; 4,5; 3,9 і 5,1 рази (р<0,05; р<0,001).

При зараженні езофагостомозом у кількості 5 інвазійних личинок на 1 г маси тіла тварини встановлено вірогідне збільшення кількості мікроядер до контролю у 2,5 рази (р<0,05) лише на 21 добу. При зараженні щурів у кількості 10 личинок на 1 г маси тіла тварин вірогідне збільшення кількості мікроядер встановлено у 3 рази (р<0,05) з 14 доби інвазії. На 21 і 42 доби досліду їх кількість зростала порівняно з контролем, відповідно у 4 і 4,3 рази (р<0,01). При зараженні до 20 личинок на 1 г маси тіла вірогідне підвищення числа еритроцитів із мікроядрами на 7; 14; 21 і 42 доби, відповідно, становило до контролю у 3,2; 4,4; 5,6 і 5,3 рази (р<0,05; р<0,01; р<0,001).

Вивченням каріотипу соматичних клітин кісткового мозку білих щурів при зараженні у кількості 5, 10 та 20 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини на 7 добу дослідження встановлено, що частота гіпоплоїдних клітин була, відповідно, у 2,9; 3,3 і 3,6 разів більша, ніж у контрольній групі (р<0,01; р<0,001), на 14 – у 2,2; 2,6 і 3,4 рази (р<0,01; р<0,001). Починаючи з 21 доби кількість гіпоплоїдних клітин знижувалась, однак була вірогідно більшою порівняно з контролем, відповідно, у 2,4; 2,6 і 3,1 (р<0,001) рази, а на 28 – у 2,5 (р<0,001), 2,5 (р<0,01) і 2,8 (р<0,001) рази. Частота гіперплоїдних клітин на 7 добу була, відповідно, у 2,8; 3,3 і 4,6 (р<0,05; р<0,01) разів більша, ніж у контрольній групі, на 14 – у 2,5; 3 і 4,6 рази (р<0,05; р<0,01). Починаючи з 21 доби кількість гіперплоїдних клітин знижувалась, однак була вірогідно більшою до контролю у 3 рази (р<0,05) лише за дози 20 інвазійних яєць. Частота аберантних клітин на 7 добу була, відповідно, у 4,4; 6,9 і 8,5 (р<0,01; р<0,001) разів більша, ніж у контрольній групі, на 14 – у 4; 5,7 і 10,4 рази (р<0,001). Починаючи з 21 доби кількість аберантних клітин знижувалась, однак була вірогідно більшою порівняно з контролем, відповідно у 3,2; 4,7 і 5,8 (р<0,05; р<0,001) рази, а на 28 – у 2; 2,9 (р<0,01) і 3,4 (р<0,001) рази.

Частота гіпоплоїдних клітин була вірогідно вищою, порівняно з контрольною групою, на 20 добу у 2,2 рази (р<0,01) при зараженні білих щурів у кількості 20 інвазійних яєць трихурисів на 1 г маси тіла тварини, на 30 добу у 2,1 рази (р<0,05) при дозі 10 інвазійних яєць і у 2,5 рази (р<0,01) при зараженні 20 яєць на 1 г маси тіла та на 40 добу у 1,7; 2,1 і 2,3 рази (р<0,05; р<0,001), відповідно, при зараженні 5, 10 та 20 інвазійних яєць на 1 г маси тіла тварини. Частота гіперплоїдних клітин при зараженні у кількості 5; 10 та 20 інвазійних яєць трихурисів на 1 г маси тіла на 10 добу дослідження відповідно, у 3,2; 3,2 і 3,4 рази більша, ніж у контрольній групі (р<0,05), на 20 – у 4,3; 4,8 і 4,8 рази (р<0,05; р<0,01), на 30 – у 4,5; 4,8 і 5 (р<0,05; р<0,01) разів та на 40 добу – у 4; 4,2 і 4,6 (р<0,01) рази. На 60 добу досліду встановлено зниження кількості гіперплоїдних клітин, однак вона була вірогідно вища від контролю у 4,3 і 4,5 (р<0,05) рази, відповідно, до зараження у кількості 5 і 10 інвазійних яєць трихурисів на 1 г маси тіла тварини. Частота аберантних клітин на 10 добу була відповідно, у 3,8; 4,3 і 4,3 (р<0,05) рази більша, ніж у контрольній групі, на 20 – у 3; 3,2 і 3,3 рази (р<0,05), на 30 – у 2,7; 3,1 і 3,6 (р<0,05; р<0,01) рази, на 40 добу – у 4,6; 5, і 5,6 (р<0,05; р<0,01; р<0,001) рази. На 60 добу досліду встановлено зниження кількості аберантних клітин, однак вона була вірогідно вища від контролю у 3,5 і 3,8 (р<0,05; р<0,01) рази відповідно до зараження у кількості 5 і 10 інвазійних яєць трихурисів на 1 г маси тіла тварини.

За розвитку езофагостомозу частота гіпоплоїдних клітин була вірогідно вищою, порівняно з контрольною групою на 14 добу в 2,9 рази (р<0,05) при зараженні білих щурів у кількості 20 інвазійних личинок на 1 г маси тіла тварини; на 21 добу у 1,8 рази (р<0,05) при кількості 10 інвазійних личинок і у 2,3 рази (р<0,01) при зараженні 20 личинок на 1 г маси тіла; на 42 добу – у 1,9 рази (Р<0,05) при зараженні 20 інвазійних личинок на 1 г маси тіла тварини. Частота гіперплоїдних клітин на 7 і 14 доби при зараженні у кількості 20 інвазійних личинок езофагостом на 1 г маси тіла була більшою від контролю, відповідно у 3,7 і 3,2 (р<0,05) рази. На 21 добу при всіх кількостях зараження – у 3,1; 3,6 і 4,6 рази (р<0,05; р<0,01) була більшою від показників контрольної групи. На 42 добу досліду встановлено зниження кількості гіперплоїдних клітин, однак вона була вірогідно вища від контролю у 5; 5,5 і 6,8 (р<0,05) рази. Частота аберантних клітин на 7 добу була відповідно у 3,6 і 4,4 (р<0,05; р<0,01) рази більша, ніж у контрольній групі, при дозі 10 і 20 личинок на 1 г маси тіла тварини. На 14 добу при зараженні білих щурів у кількості 5, 10 і 20 інвазійних личинок на 1 г маси тіла частота аберантних клітин була вища, відповідно, – у 3,7; 4,2 і 5,3 (р<0,05, р<0,01) рази, на 21 – у 5,4; 6,4 і 8,4 (р<0,05; р<0,01; р<0,001) рази до контролю. На 42 добу досліду встановлено зниження кількості аберантних клітин, однак вона була вірогідно вищою від контролю у 3,6 і 4,6 (р<0,05; р<0,01) рази, відповідно, до зараження у кількості 10 і 20 інвазійних личинок езофагостом на 1 г маси тіла тварини.

Отже, при розвитку експериментального аскарозу, трихурозу та езофагостомозу в периферичній крові виявлено збільшення кількості мікроядер, а в кістковому мозку білих щурів – підвищення частоти аберантних клітин. Найбільш значущі цитогенетичні зміни в наборі хромосом та еритроцитах соматичних клітин неспецифічного хазяїна виявлено у період високої біологічної активності паразитів під час міграції і линьки личинок та досягнення максимальних розмірів.

У експериментальному досліді щодо вивчення каріотипу соматичних клітин лейкоцитів периферичної крові свиней при зараженні у кількості 500, 750 та 1000 інвазійних яєць аскарисів на 1 кг маси тіла тварини на 7 добу дослідження встановлено, що частота гіпоплоїдних клітин була, відповідно, у 1,3; 2,3 і 2,9 рази більша, ніж у контрольній групі (р<0,01; р<0,001), на 14 – у 2,2; 4,0 і 5,5 рази (р<0,05; р<0,01; р<0,001), на 21 – у 2,3; 3,2 і 3,9 (р<0,05; р<0,01; р<0,001) рази, а на 28 добу частота гіпоплоїдних клітин знизилась, однак була більшою від контролю, відповідно, у 1,7; 2,3 і 3,1 (р<0,01; р<0,001) рази. Частота гіперплоїдних клітин на 7 добу була, відповідно, у 1,8; 2,3 і 3,1 (р<0,01; р<0,001) рази більша, ніж у контрольній групі, на 14 – у 1,8; 2,8 і 4,0 рази (р<0,01; р<0,001), на 21 – у 2,0; 3,5 і 4,3 (р<0,01; р<0,001) рази, на 28 – у 2,2; 4,0 і 5,2 (р<0,01; р<0,001) рази. Частота аберантних клітин на 7 добу була, відповідно, у 3,0; 4,0 і 5,5 (р<0,01; р<0,001) рази більша, ніж у контрольній групі, на 14 – у 3,1; 3,5 і 4,0 рази (р<0,01; р<0,001), на 21 – у 5,4; 6,0 і 7,7 (Р<0,001) рази. На 28 добу кількість аберантних клітин змешувалась, однак залишалася вищою від контролю, відповідно, у 3,3; 3,5 і 4,3 (р<0,001) рази.

Частота гіпоплоїдних клітин у лейкоцитах периферичної крові свиней при зараженні у кількості 1000 яєць трихурисів на 1 кг маси тварини була вірогідно вищою, порівняно з контрольною групою, у 2,1 рази (р<0,05) лише на 40 добу досліду. При зараженні у кількості 1500 і 2000 інвазійних яєць трихурисів на 1 кг маси тіла, частота гіпоплоїдних клітин, порівняно з контролем була вищою, на 10 добу у 2,2 і 3,2 рази (р<0,01; р<0,001), на 20 – 2,3 і 4,0 (р<0,01; р<0,001) рази, на 30 – у 3,0 і 5,5 (р<0,01; р<0,001) рази та на 40 – у 3,9 і 6,1 (р<0,001) рази. На 60 добу досліду проходить зменшення кількості гіпоплоїдних клітин, яка, однак, вища від контролю відповідно у 4,0 і 5,3 (р<0,01) рази. Вірогідне збільшення кількості гіперплоїдних клітин до контролю у 3,0; 3,1 і 3,2 рази (р<0,05) при зараженні у дозі 1500 інвазійних яєць трихурисів на 1 кг маси тіла виявлено, відповідно, лише на 30; 40 та 60 доби досліду, а при зараженні 2000 яєць, їх збільшення було у 3,2; 3,4; 3,5 і 4,2 рази (р<0,05; р<0,01), відповідно, на 20; 30; 40 та 60 доби досліду. Вірогідне збільшення кількості аберантних клітин, порівняно з контролем, у 2,8; 3,7; 3,5 та 2,9 рази (р<0,05; р<0,01; р<0,001) при зараженні у дозі 1000 інвазійних яєць трихурисів на 1 кг маси тіла виявлено, відповідно, на 20, 30, 40 та 60 доби досліду. При зараженні у кількості 1500 і 2000 інвазійних яєць трихурисів на 1 кг маси тіла, частота аберантних клітин була вищою, порівняно з контролем, на 10 добу, відповідно, у 2,5 і 3,0 рази (р<0,05; р<0,01), на 20 – 3,5 і 4,0 (р<0,01; р<0,001) рази, на 30 – у 3,9 і 4,4 (Р<0,001) рази та на 40 – у 4,2 і 5,0 (р<0,001) рази. На 60 добу досліду проходить зменшення кількості аберантних клітин, яка однак вища від контролю, відповідно, у 3,6 і 4,2 (р<0,01; р<0,001) рази.

При вивченні каріотипу соматичних клітин лімфоцитів крові поросят за розвитку езофагостомозу порівняно з контролем вірогідне збільшення гіпоплоїдних клітин, у 2,7 рази (р<0,05) виявлено лише на 14 добу досліду при зараженні в кількості 2000 личинок на 1 кг маси тіла тварини, а при інвазуванні в кількості 2500 личинок на 1 кг маси, вірогідне їх збільшення було у 3,2; 3,7 та 5,8 рази (р<0,05; р<0,001), відповідно, на 7; 14 та 21 доби. На 42 добу за даної кількості рівень гіпоплоїдних клітин понижувався, але був вищим порівняно з контролем у 2,7 (р<0,01) рази. Вірогідне збільшення кількості гіперплоїдних клітин до контролю у 5,5 рази (р<0,05) виявлено лише на 21 добу при зараженні у кількості 2500 інвазійних личинок езофагостом на 1 кг маси тіла. Вірогідне збільшення кількості аберантних клітин у 3,2 рази (р<0,05) при зараженні у кількості 1500 личинок виявлено, на 14 та 42 доби досліду порівняно з контролем. При зараженні у кількості 2000 і 2500 інвазійних личинок на 1 кг маси тіла, частота аберантних клітин була вищою, на 7 добу у 3,0 і 3,3 рази (р<0,05; р<0,01), на 14 – 4,2 і 5,3 (р<0,01) рази та на 21 – у 3,8 і 4,5 (р<0,01) рази, порівняно з контролем. На 42 добу досліду встановлено зменшення кількості аберантних клітин, яка, однак, вища від контролю у 4,2 і 3,1 (р<0,01) рази відповідно.

У експериментальному досліді щодо вивчення каріотипу соматичних клітин лейкоцитів периферичної крові свиней при асоціативному зараженні у кількості 200 і 300 інвазійних яєць аскарисів і трихурисів та 500 личинок езофагостом, 400 і 700 інвазійних яєць аскарисів і трихурисів та 1000 личинок езофагостом та 600 і 1050 інвазійних яєць аскарисів і трихурисів та 1500 личинок езофагостом на 1 кг маси тіла тварини, спонтанно інвазованої саркоптесами, на 7 добу досліду встановлено, що частота гіпоплоїдних клітин була більша, ніж у контрольній групі, відповідно, у 2,5; 3,2 і 4,2 рази (р<0,05; р<0,01), на 14 – у 2,5, 3,3 і 4,5 (р<0,05; р<0,01; р<0,001) рази, на 20 – у 3,7; 4,5 і 6,7 (р<0,01; р<0,001) рази, на 30 – у 3,8; 4,8 і 6,9 (р<0,01; р<0,001) рази, на 40-– у 4,0; 5,4 і 8,4 (р<0,001) рази. Частота гіперплоїдних клітин на 7 добу була, відповідно, у 2,4; 3,1 і 3,9 (р<0,05; р<0,01; р<0,001) рази більша, ніж у контрольній групі, на 14 – у 3,0; 4,5 і 5,3 (р<0,01; р<0,001) рази, на 20 – у 4,0; 5,1 і 6,5 (р<0,001) рази, на 30 – у 2,8; 3,5 і 4,3 (р<0,05; р<0,01; р<0,001) рази, на 40 – у 3,8; 4,6 і 5,4 (р<0,01; р<0,001) рази (рис. 3).

**Рис. 3. Відсоток гіпо-, гіперплоїдних і аберантних клітин у лімфоцитах крові поросят**

Частота аберантних клітин у порівнянні з контрольною групою була більша на 7 добу у 4,0; 4,7 і 5,8 (р<0,01; р<0,001) рази, на 14 – у 5,4; 6,4 і 8,4 рази (р<0,001), на 20 – у 4,9; 5,5 і 6,7 (р<0,001) рази, на 30 – у 7,8; 8,3 і 9,9 (р<0,01; р<0,001) рази, на 40 – у 8,5; 11,1 і 13,1 (р<0,001) рази.

Отже, за розвитку експериментального аскарозу, трихурозу, езофагостомозу та змішаної інвазії поряд з фізіологічними виникають генетичні зміни соматичних клітин з ознаками „хромосомних хвороб”.

При зараженні білих мишей у кількості 5, 10 та 20 інвазійних яєць аскарисів на 1 г маси тіла тварини на 7 добу дослідження за методом ДНК-комет у кістковому мозку встановлено, що „момент хвоста” перевищував у 3,4; 7,8 і 11,6 (р<0,05) рази рівень контрольної групи, на 14 – у 3,4; 8,9 і 14,4 (р<0,001) рази. Починаючи з 21 доби „момент хвоста” знижувався однак був більшим порівняно з контролем, відповідно, у 1,8; 5,8 і 8,2 (р<0,05) рази, а на 28 – у 1,8; 5,8 і 8,4 (р<0,05) рази. Відсоток апоптичних клітин на 7 добу був вищим до контролю, відповідно, у 1,9, 2,9 і 4,0 (р<0,05) рази, на 14 – у 2,1; 3,1 і 4,5 (р<0,05) рази. Починаючи з 21 доби відсоток апоптичних клітин знижувався, однак, був більшим з контролем, відповідно, у 1,4; 2,1 і 3,1 (р<0,01) рази, а на 28 – у 1,2; 1,8 і 2,6 (р<0,05) рази.

За розвитку трихурозу при зараженні білих мишей у кількості 5, 10 та 20 інвазійних яєць на 1 г маси тіла тварини на 10 добу дослідження встановлено, що „момент хвоста” перевищував, відповідно, у 2,0; 6,0 і 8,1 рази (р<0,05) рівень контрольної групи, на 20 – у 2,1; 5,3 і 7,0 рази (р<0,05; Р<0,01), на 30 – у 2,3; 5,1 і 6,7 (р<0,01) рази та на 40 – у 3,3; 8,1 і 9,6 (р<0,05) рази. На 60 добу „момент хвоста” знижувався, однак був більшим від контролю, відповідно, у 2,6; 6,7 і 7,0 (р<0,05) рази. Відсоток апоптичних клітин на 10 добу був вищим порівняно з контролем, відповідно, у 1,3; 1,8 і 2,2 (р<0,05) рази, на 20 – у 1,8; 2,3 і 3,1 (р<0,05; р<0,01) рази, на 30 – у 1,4; 1,7 і 2,3 (р<0,05; р<0,01) рази, на 40 – у 1,3; 1,6 і 2,1 (р<0,05) рази, на 60 добу – у 1,3; 1,6 і 2,2 (р<0,05) рази.

При зараженні білих мишей у кількості 5, 10 та 20 інвазійних личинок езофагостом на 1 г маси тіла тварини на 7 добу досліду за методом ДНК-комет встановлено, що „момент хвоста” перевищував, відповідно, у 1,6; 4,9 і 6,8 рази (р<0,05) рівень контрольної групи, на 14 – у 1,8; 4,8 і 6,2 (Р<0,05) рази, на 21 – у 2,7; 5,3 і 6,6 (р<0,01) рази. На 42 добу „момент хвоста” знизився, але був більшим до контролю відповідно у 1,6; 3,9 і 4,9 (р<0,05) рази. Відсоток апоптичних клітин на 7 добу був вищим до контролю, відповідно, у 1,3; 1,6 і 1,8 (р<0,05) рази, на 14 – у 1,3; 1,6 і 1,8 (р<0,05; (р<0,01) рази, на 21 – у 1,3; 1,9 і 2,0 (р<0,01) рази та на 42 – у 1,4; 1,7 і 2,0 (р<0,05) рази.

Отже, метод ДНК-комет корелюється з іншими методами вивчення мутагенної дії і вказує на генотоксичну та цитотоксичну дію личинок нематод при збільшенні кількості введеного біологічно-інвазійного матеріалу при зараженні, яка найбільш проявляється у періоди високої їх біологічної активності.

**Токсикологічні параметри препарату бровермектин-гранулят.** За умов визначення гострої токсичності встановлено середньосмертельні дози бровермектин-грануляту при внутрішньошлунковому введені лабораторним тваринам (табл. 1).

Препарат бровермектин-гранулят, згідно з класифікацією хімічних речовин за ступенем небезпечності (ГОСТ 12.1.007-76), належить до 4-го класу токсичності (малотоксичні речовини), а у перерахунку на діючу речовину івермектин – до 2-го класу токсичності (високотоксичні речовини).

Після введення бровермектин-грануляту, за вивчення хронічної токсичності не встановлено загибелі лабораторних тварин. На 30-ту добу виявлено вірогідне збільшення на 13% (р<0,01) маси тіла щурів ІІ групи, яким вводили препарат у терапевтичній дозі 200 мг/кг порівняно з контролем.

**Таблиця** 1

**Величини середньосмертельних доз бровермектин-грануляту для лабораторних тварин за внутрішньошлункового введення**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Методи підрахунків за: | Середньосмертельна доза (DL50) в мг/кг | | |
| на препарат | на діючу речовину | |
|  | щури білі (n=78) | | |
| Г. Кербером | 12167 | | 43 |
| Г. Першиним | 12172 | | 43 |
| Ж. Літчфільдом і Ф. Уілкоксоном | 11600 (8788÷15312) | | 41 (31÷54) |
| В.Б. Прозоровським | 12177 (8659÷15696) | | 43 (30÷55) |
| Б.М. Штабським | 11723 (7897÷15549) | | 41 (28÷54) |
|  | миші білі (n=90) | | |
| Г. Кербером | 16167 | | 57 |
| Г. Першиним | 16168 | | 57 |
| Ж. Літчфільдом і Ф. Уілкоксоном | 16200 (13671÷19197) | | 57 (48÷67) |
| В.Б. Прозоровським | 16161 (11835÷20487) | | 57 (41÷72) |
| Б.М. Штабським | 15833 (11532÷20134) | | 55 (40÷70) |

У результаті „тіопенталової проби” встановлено, що в порівнянні з контролем, тенденцію до збільшення тривалості сну на 35% у щурів за введення бровермектин-грануляту в дозі 1200 мг/кг (1/10 DL50). Це вказує на зниження дезінтоксикаційної функції печінки при дії дослідного препарату в даній дозі.

На 30-ту добу досліду, порівняно з контрольною групою, у щурів встановлено вірогідне зниження вагових коефіцієнтів маси селезінки на 20% (р<0,05) та на 35% (р<0,001) при введенні бровермектин-грануляту, відповідно, у терапевтичній і середній дозах, та печінки на 12% (р<0,05) за введення препарату в середній дозі. При дослідженні крові у щурів установлено, порівняно з контролем, вірогідне зменшення кількості еритроцитів на 28, 29 та 32% (р<0,05) при введенні препарату, відповідно, у дозах терапевтичній, середній і 1/10 DL50 та тенденцію до зниження рівня лейкоцитів незалежно від введення бровермектин-грануляту у відповідній дозі, а в лейкограмі – зменшення, порівняно з контролем, кількості еозинофілів на 68% (р<0,05) за введення препарату в найвищій дозі, з тенденцією зменшення при всіх інших дозах, що досліджувались. За рахунок зменшення кількості еритроцитів і підвищення рівня гемоглобіну виявлено, порівняно з контролем, вірогідне збільшення середнього об’єму еритроцита – на 45% (р<0,001), 46% (р<0,01) і 41% (р<0,05), величини кольорового показника – на 47% (р<0,01), 40% і 40 % (р<0,05) та середнього вмісту гемоглобіну – на 48% (р<0,001), 41% і 38% (р<0,05) за введення бровермектин-грануляту відповідно, у дозах: терапевтичній, середній та 1/10 DL50. У сироватці крові щурів установлено, порівняно з контролем, вірогідне зниження рівня загального білка на 10% (р<0,05) за введення препарату у дозі 1/10 DL50, вірогідне збільшення відсотку альбумінів на 9% (р<0,001) і 8% (р<0,05) та на стільки ж зменшення рівня глобулінів за введення бровермектин-грануляту, відповідно, у терапевтичній і середній дозах, а також вірогідне зменшення вмісту γ-глобулінів на 12% (р<0,05), 21 та 19% (р<0,01), до контролю, за введення препарату відповідно у терапевтичній, середній і найвищій дозах та β-глобулінів на 21% (р<0,001) за введення у терапевтичній дозі. Що стосується обміну ліпідів, то виявлено вірогідне збільшення у сироватці крові щурів, порівняно з тваринами контрольної групи, концентрації загальних ліпідів на 33% (р<0,05) після введення препарату в терапевтичній дозі та вірогідне зменшення вмісту триацилгліцеролів на 38% (р<0,001) і на 31% (р<0,01) за введення бровермектин-грануляту, відповідно, у середній і найвищій дозах та тенденцію до підвищення їх рівня на 27% після введення препарату в терапевтичній дозі, а також вірогідне збільшення концентрації холестеролу загального на 16% та вільного на 12% (р<0,05) після введення бровермектин-грануляту в терапевтичній дозі.

На 30-ту добу після введення бровермектин-грануляту в епітелії проксимальних канальців нирок щурів, яким вводили препарат у терапевтичній дозі, виявили лише незначну зернисту дистрофію (без порушення фільтраційної функції клубочків), а у щурів, яким вводили препарат у дозі 1/25 DL50, виявлено дистрофічно-некробіотичні зміни епітелію звивистих канальців та порушення фільтраційної функції ниркових тілець, а за введення щурам препарату в найвищій дозі у нирках виявлено тубуло-інтерстиціальний нефрит. У щурів, яким вводили препарат у терапевтичній дозі, зберігалася часточкова структура печінки з незначними порушеннями балкової будови в центральній частині, внаслідок помірного набубнявіння гепатоцитів і спостерігали зростання кількості поліплоїдних клітин, що забезпечувало швидке відновлення їх структури. У щурів, яким вводили препарат у середній дозі, у печінці виявлено гостру застійну гіперемію, зернисту дистрофію різного ступеня вираженості та збільшення кількості поліплоїдних і купферівських клітин. У печінці щурів, за введення препарату у найвищій дозі, виявлено зменшення вмісту крові, дистрофічно-некробіотичні та атрофічні зміни гепатоцитів і лімфоїдно-гістіоцитарну інфільтрацію навколо тріад, що, очевидно, є причиною зниження коефіцієнта маси органу. У щурів, яким вводили препарат у терапевтичній дозі, у селезінці встановлене незначне зменшення кровонаповнення червоної пульпи і спостерігалася дещо підвищена активність імуноморфологічних процесів, на що вказує зростання вмісту клітин лімфоїдного ряду, макрофагів і бластних форм. У селезінці щурів, яким вводили препарат у дозі 1/25 DL50, у структурі органу спостерігалися зміни як у білій, так і червоній пульпі та виявлено набряклість ретикулярних клітини, слабко виражене кровонаповнення органа і зменшення вмісту клітинних елементів. У у щурів, яким вводили препарат у дозі 1/10 DL50, виявлено імуноморфологічну перебудову органа, тобто встановлено виражену депресивну його дію.

Після періоду відновлення (на 15 добу після останнього введення бровермектин-грануляту) показники маси тіла щурів дослідних груп були такими ж, як у тварин контрольної групи. Не виявлено змін порівняно з контролем у вагових коефіцієнтах маси внутрішніх органів щурів, яким вводили бровермектин-гранулят у терапевтичній дозі, проте, ще залишався вірогідно низьким, порівняно з контролем, на 12% (р<0,01), ваговий коефіцієнт маси печінки та на 19% (р<0,001), відповідно, у груп тварин, яким вводили препарат у середній і найвищій дозах. Не виявлено різниці у піддослідних тварин, порівняно з контролем, щодо змін кількості еритроцитів, індексів червоної крові, середнього об’єму одного еритроцита та у лейкограмі крові. У тварин, яким вводили препарат у терапевтичній дозі, на період відновлення, морфологічні та біохімічні показники крові, що досліджувались були такі ж як у контрольних тварин. У крові щурів установлено, вірогідне збільшення величин показника гематокриту на 11% (р<0,05) порівняно з контролем та у сироватці – вмісту білка на 7% (р<0,05) і 13% (р<0,01), β-глобулінів на 18% (р<0,05), рівня загальних ліпідів на 61% (р<0,05) і 87% (р<0,01) та концентрації глюкози на 20% і 25% (р<0,05), відповідно, за введення бровермектин-грануляту у середній і найвищій дозах, та підвищення у сироватці вмісту α2-глобулінів на 20 % (р<0,05) і зниження вмісту γ-глобулінів на 16% (р<0,05), а також зменшення величин середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті на 21% (р<0,05) за введення препарату у дозі 1/10 DL50.

Після періоду відновлення у тварин, яким вводили препарат у терапевтичній дозі, гістоструктура нирок, печінки і селезінки відновлювалась за рахунок внутрішньоклітинної регенерації. У щурів, за введення препарату у середній дозі, у нирках ще повністю не завершені процеси регенерації та відновлення структури клітин і тканин, у печінці повністю не відновилась ультраструктура цитоплазми гепатоцитів, а в селезінці структурна перебудова повністю не прийшла до норми. У нирках, печінці та селезінці щурів при введенні препарату у найвищій дозі ще були виражені патологоморфологічні зміни.

Отже, бровермектин-гранулят впливав, незалежно від дози, на кровотворні органи (зниження кількості еритроцитів), імунну систему (еозинопенія з лейкопенією, зменшення вмісту γ-глобулінів та вагового коефіцієнта маси селезінки). Крім цього, даний препарат впливав на обмін білків (підвищення вмісту альбумінів і зниження β- та γ-глобулінів, зміна співвідношень окремих білкових фракцій), ліпідів (зміна вмісту загальних ліпідів, триацилгліцеролів і холестеролу загального та вільного). Бровермектин-гранулят за тривалого введення у дозі, вищій за терапевтичну (1/10 DL50), впливав на печінку (зниження вагового коефіцієнта маси даного органу) і на обмін білків (виражене зниження загального білка). Однак, слід зазначити, що ураження печінки бровермектин-гранулятом, яке сприяло порушенням процесів обміну речовин в організмі тварин, не носило вираженого характеру (зміни, крім вмісту загального білка у тварин, яким вводили бровермектин-гранулят у найвищій дозі, були у межах величин фізіологічної норми). Не виявлено суттєвих змін щодо активності лужної фосфатази та трансаміназ і їх співвідношенню, а також не встановлено змін щодо порушення обміну вуглеводів. Крім цього, підвищення рівня гематологічних та біохімічних показників у дослідної групи тварин, порівняно з контролем, може вказувати на компенсаторні процеси, які проходять в організмі у відповідь на дію препарату. У періоді відновлення у тварин, яким вводили бровермектин-гранулят у терапевтичій дозі, морфологічні і біохімічні показники крові не відрізнялися від контролю. Біохімічні показники крові корелюються з показниками гематологічної картини крові та з ваговими коефіцієнтами маси внутрішніх органів. За введення препарату в дозах вищих, за терапевтичну, в їх організмі ще проявлялася його після дія. Залишався вплив бровермектин-грануляту на обмін білків (підвищення вмісту загального білка, β- та α2-глобулінів і зниження рівня γ-глобулінів), ліпідів та вуглеводів (підвищений вміст загальних ліпідів та глюкози), на органи кровотворення (підвищення рівня гематокриту). Період у 15 діб недостатній для відновлення функції печінки після 30-добового введення бровермектин-грануляту в дозах 480 та 1200 мг/кг, які відповідно у 2,4 та 6 разів більші за терапевтичну (зменшення вагового коефіцієнта маси). Варіабельність патологоморфологічних змін у нирках, печінці та селезінці щурів залежить від дії бровермектин-грануляту та величини введеної їм дози. Препарат у терапевтичній дозі, за тривалого введення, викликав незначні гістоструктурні зміни в клітинах, що носили зворотній характер, і це дозволяє віднести даний бровермектин-гранулят до малотоксичних сполук.

При дослідженні кумулятивних властивостей бровермектин-грануляту за ефектом кумулятивності встановлено загибель 2-х щурів на 18 і 22 доби від початку введення препарату. Загибель тварин починалася від дії препарату в дозі 6075 мг/кг, яка становила 0,51 DL50. Сумарно введена середня доза бровермектин-грануляту за весь період досліду на одного щура становила 86081 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції складав 7,2 одиниці, що свідчить про незначно виражену здатність бровермектин-грануляту щодо кумуляції.

У крові щурів на 24 добу після введення бровермектин-грануляту у зростаючих дозах, порівняно з контролем, встановлено зменшення кількості лейкоцитів на 44% (р<0,01), рівня гемоглобіну на 12% (р<0,05) та величини гематокриту на 10% (р<0,05), в лейкограмі – відсутність еозинофілів (р<0,05), а в сироватці – зниження активності АлАТ і ЛФ відповідно на 44% (р<0,001) та 25% (р<0,05).

Отже, бровермектин-гранулят проявляв слабко виражену здатність щодо кумуляції. Препарат у дозі 86081 мг/кг на одного щура, що у 430 разів більша за терапевтичну, впливав на кровотворні процеси внаслідок інгібуючої дії на кровотворні і імунні органи та проявляв шкідливу дію на печінку.

Дослідженнями концентрації івермектину в плазмі крові поросят протягом введення в організм бровермектин-грануляту та наступних 14 діб після останього задавання встановлено, що максимальна кількість його була на 3-ю добу згодовування і становила 18 мкг/л. За 24 години після припинення застосування вміст івермектину в плазмі зменшився у 7,5 рази і становив 2,4 мкг/л, який простежувався і до 7-ї доби (1 доба після введення). На 14-ту добу (8-му після введення) його рівень у сироватці крові був таким, як до введення препарату.

У пробах тканин, відібраних на першу добу після закінчення згодовування препарату, найвищі значення вмісту івермектину було виявлено у печінці та жирі. У зразках м’язів концентрація препарату знаходилась на достатньо низькому рівні. Перерозподіл залишків івермектину у тканинах поросят, що досліджувались на першу добу становив 2:1:3 для жиру, м’язів та печінки, відповідно, тобто напрям зменшення його концентрації наступний: печінка, жирова тканина, м'язи (рис. 4).



**Рис. 4. Вміст залишкових кількостей івермектину у плазмі крові та тканинах поросят після орального введення бровармектин-грануляту**

У тканинах м’язів та печінки встановлено загальну тенденцію до зниження вмісту івермектину в зразках від 1 до 8 діб після введення бровермектин-грануляту. Відносно жирової тканини простежується процес незначного нагромадження препарату за вказаний період часу. Концентрація залишків івермектину в жировій тканині на першу добу після задавання препарату дещо збільшилася, що, пояснюється повільнішими катаболічними процесами у цій тканині. Слід зазначити, що всі максимальні за вмістом одержані значення залишків івермектину в тканинах тварин були у двічі менші за встановлені МДР, крім того, аналіз наведених діаграм середніх значень вмісту івермектину у плазмі і тканинах, одержаних у досліді, дає можливість стверджувати про скорочення вмісту івермектину в жировій тканині до 14 доби після введення препарату.

Отже, за даними наших досліджень, можна стверджувати, що після згодовування свиням бровермектин-грануляту м’ясо і внутрішні органи можна використовувати в їжу людям після 14 доби.

**Визначення мутагенної дії протипаразитарних препаратів із групи макроциклічних лактонів в тесті Еймса та методом ДНК-комет.** При вивченні мутагенної активності антгельмінтних препаратів (бровермектин-гранулят, бровермектин порошок, бровермектин 1% та баймек) встановлено, що рівень реверсій на дослідних чашках, незалежно від розведення та із метаболічною і без метаболічної активації на штамах ТА-98 та ТА-100, не перевищував контрольні показники. Мутагенність препаратів можна оцінити як 0 балів.

Отже, бровермектин гранулят, бровермектин порошок, бровермектин 1%, баймек ін’єкційний не проявляли мутагенної дії.

При проведені в клітинах кісткового мозку білих мишей за методом ДНК-комет генотоксичної та цитотоксичної оцінки препарату бровермектин-гранулят у дозах 0,1; 0,2 та 0,3 г/кг маси тіла встановлено відповідне збільшення до показників контролю „моменту хвоста” у 1,5; 1,6 і 2,1 (р<0,05) рази та відсотка (рис. 5) апоптичних клітин у 1,3; 1,4 і 1,8 (р<0,05) рази. Вірогідне збільшення виявлено лише при введенні препарату у дозі 0,3 г/кг маси тіла.

У лімфоцитах крові in vitro за методом ДНК-комет у дозі 0,2 г/кг на 1 л через одну добу після сумісного культивування „момент хвоста” був вищим до контролю у 1,9 рази, а відсоток апоптичних клітин – у 1,2 рази У клітинах кісткового мозку за введення бровермектин порошку в дозах 0,1; 0,2 і 0,3 г/кг „момент хвоста” перевищував контрольні показники, відповідно, у 1,5, 3,0 і 3,1 (р<0,05) рази, а відсоток апоптичних клітин – у 2,4; 3,4 і 4,0 (р<0,05) рази. Вірогідне збільшення виявлено при введенні препарату у дозах 0,2 і 0,3 г/кг маси тіла. У лімфоцитах крові „момент хвоста” був вірогідно вищим порівняно з контролем у 4,6 (р<0,05) рази, а відсоток апоптотичних клітин – у 3,2 (р<0,05) рази.

**Рис. 5 „Момент хвоста” комети і апоптичні клітини кісткового мозку мишей після введення антгельмінтиків у різних дозах.**

Після введення бровермектину 1% в дозах 0,015; 0,03 і 0,3 мл/кг у клітинах кісткового мозку „момент хвоста” перевищував контрольні показники, відповідно, у 1,2; 3,5 і 4,0 (р<0,05) рази, а відсоток апоптичних клітин – у 1,4; 2,9 і 3,7 (р<0,05). Вірогідне збільшення „моменту хвоста” виявлено при введенні препарату в усіх дозах, а відсотка апоптичних клітин у дозах 0,03 і 0,045 мл/кг маси тіла. У лімфоцитах крові „момент хвоста” був вірогідно вищим до контролю у 4,5 (р<0,05) рази, а відсоток апоптотичних клітин – у 3,7 (р<0,05) рази.

У клітинах кісткового мозку за введення баймеку ін’єкційного в дозах 0,015; 0,03 і 0,045 мл/кг „момент хвоста” перевищував величини контрольних показників, відповідно, у 3,0; 3,8 і 5,6 (р<0,05) рази, а відсоток апоптичних клітин – у 1,8; 1,9 і 2,1 (р<0,05) рази. Вірогідне збільшення „моменту хвоста” виявлено при введенні препарату у всіх дозах, а відсотка апоптичних клітин у дозі 0,045 мл/кг маси тіла. У лімфоцитах крові „момент хвоста” був вірогідно вищим до контролю у 4,8 (р<0,05) рази, а відсоток апоптотичних клітин – у 3,7 (р<0,05) рази.

Отже, бровермектин-гранулят у терапевтичній дозі (0,2 г/кг) за методом ДНК-комет не володіє генотоксичною і цитотоксичною дією на соматичні клітини тварин та не викликає ріст одноланцюгових розривів, лужно-лабільних сайтів ядерної молекули ДНК *in vitro*.

**Вплив антгельмінтиків на гомеостаз при асоціативних хворобах свиней.** При застосуванні препаратів баймек, бровермектин 1% та бровермектин-гранулят у терапевтичних дозах за змішаної інвазіі свиней протягом 21 доби досліду у гематологічних показниках встановлено, порівняно з контрольними величинами, вірогідне зменшення рівня гемоглобіну, відповідно, на 13,7 (р<0,001), 12,8 (р<0,01) і на 9,6% (р<0,05) та збільшення кількості лейкоцитів – на 37 (р<0,01), 34 (р<0,05) та на 29% (р<0,01) тільки на третю добу після застосування препаратів. На 7 добу встановлено ще вірогідне збільшення кількості лейкоцитів на 19% (р<0,05) за введення бровермектину 1%. У лейкограмі крові встановлено вірогідне збільшення кількості еозинофілів на третю добу досліду, відповідно, у 3,1; 2,7 та у 3,2 рази (р<0,001), на 7 – у 2,6; 2,4 та у 2,3 рази (р<0,001). До 14 доби після введення препаратів вміст еозинофілів продовжував знижуватися, однак, ще перевищував контрольний показник, відповідно, у 1,9; 1,7 та 1,6 рази (р<0,001). Кількість лімфоцитів була вірогідно нижча, порівняно з контролем, на третю добу після введення препаратів у 1,2 рази (р<0,05), на 14 добу, відповідно, у 1,5; 1,6 та у 1,4 рази (р<0,001), на 21 добу – у 1,2 (р<0,05), 1,4 (р<0,001) та 1,2 рази (р<0,05).

Аналізуючи показники активності ферментів, встановлено, збільшення активності АлАТ та АсАТ з поступовим зниженням та зменшенням активності ХЕ з ступеневим збільшенням. На третю добу виявлено збільшенням до контролю активності АлАТ, відповідно, у 2,7; 2,5 і 2,5 (р<0,001) рази, на 7 – у 2,6; 2,1 та 2,0 (р<0,001), на 14 – у 2,0, 1,7 та 1,4 (р<0,001) рази. На 21 добу ще встановлено вірогідно вища активність до контролю у 1,4 і 1,1 (р<0,001) рази, відповідно, за введення баймеку та бровермектину 1% у терапевтичній дозі. На третю добу виявлено збільшення до контролю активності АсАТ, відповідно, у 2,9; 2,8 і 2,8 (р<0,001) рази, на 7 – у 2,3; 2,7 та 2,5 (р<0,001) та на 14 – у 1,8; 2,0 та 1,7 (р<0,001) рази. На 21 добу ще спостерігалася вірогідна вища активність до контролю у 1,4 (р<0,01) рази за введення баймеку у терапевтичній дозі. На третю добу виявлено зменшення до контролю активності ХЕ, відповідно, у 1,4; 1,3 і 1,4 (р<0,001) рази, на 7 – у 1,3; 1,3 та 1,2 (р<0,01). На 14 добу ще спостерігалася вірогідна нижча активність до контролю у 1,2 (р<0,05) рази за введення баймеку і бровермектину 1% у терапевтичній дозі.

Аналізуючи показники Т- і В-лімфоцитів установлено зменшення вмісту Т-лімфоцитів із поступовим збільшенням та збільшення В-лімфоцитів із ступеневим зниженням. На третю добу виявлено зменшення порівняно з контролем вмісту Т-лімфоцитів, відповідно, на 19,6; 21,2 (р<0,01) та 18,9% (р<0,05), на 7 – на 31,4; 31,6 (р<0,01) і 26% (р<0,05), на 14 – на 25,6; 24,9 (р<0,01) і 19,6% (р<0,05). На третю добу виявлено збільшення до контролю вмісту В-лімфоцитів лише за введення у терапевтичних дозах баймеку та бровермектину 1%, відповідно на 17,8 і 12,4% (р<0,05). На 7 добу встановлено зменшення його вмісту до контролю, відповідно, на 11,7 і 16,7% (р<0,05) на 14 – на 23,2 і 18,9% (р<0,01). На 21 добу ще спостерігався вірогідно нижчим вміст В-лімфоцитів до контролю на 14,0% (р<0,05) за введення баймеку у терапевтичній дозі.

Оцінюючи показники вмісту IgM та IgG у сироватці крові, встановлено збільшення до контрольних показників лише вмісту IgM із поступовим зниженням. На третю добу виявлено збільшення до контролю вмісту IgM при застосуванні баймеку, бровермектину 1% та бровермектин-грануляту, відповідно, на 36,8, 47,4 і на 57,9% (р<0,001), на 7 – на 27,0, 23,0 і на 27% (Р<0,05) на 14 – на 30,0, 25,0 і на 30,0% (р<0,05). На 21 добу ще спостерігався вірогідно вищим вміст IgM до контролю на 24,0% (р<0,05) за введення бровермектин-грануляту у терапевтичній дозі.

Слід зазначити, що внаслідок застосування протипаразитарних препаратів показники за кількістю еритроцитів, вмістом загального білка та IgG не відрізнялися від величин контрольних не інвазованих свиней. Крім цього, препарат бровермектин-гранулят ефективніше проявляв дію у відновленні фізіологічних процесів.

Отже, баймек, бровермектин 1% та бровермектин-гранулят проявляють виражену антгельмінтну дію, нормалізуючи гомеостаз організму дослідних тварин.

**Терапевтична та економічна оцінка антгельмінтиків із групи макроциклічних лактонів при асоціативних хворобах свиней.** При вивченні порівняльної ефективності лікування свиней препаратами: бровермектин-гранулят, бровермектин 1% та баймек встановлено, що бровермектин-гранулят у дозі 0,2 г/кг маси тіла забезпечував 100%-ну ефективність при аскарозі, езофагостомозі, трихурозі та саркоптозі свиней, а бровермектин 1% і баймек хоч і забезпечували 100% екстенсефектвиність за розвитку аскарозу і езофагостомозу, разом із тим відносно збудників саркоптозу їх одноразового введення виявилось не достатнім.

Економічна ефективність баймеку при лікуванні одного поросяти становила 6 грн. на 1 грн. витрат, бровермектину 1% – 6,7 грн. на 1 грн. витрат та бровермектин-грануляту – 6,6 грн. на 1 грн. витрат.

Отже, на основі проведених досліджень встановлено високу ефективність нового вітчизняного препарату бровермектин-гранулят для лікування свиней при ендо- і ектопаразитозах, яка становила 100%.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації представлено науково-теоретичне узагальнення і нове практичне вирішення поставленого завдання, яке полягало у з’ясуванні взаємовідносин у системі „паразит-хазяїн” та розробці нового антгельмінтного препарату із групи макроциклічних лактонів – бровермектин-грануляту. За результатами досліджень визначено епізоотологічну ситуацію та видовий склад асоціативних інвазій свиней у порівняльному аспекті в умовах різних типів господарств Західного регіону України. Також встановлено токсикологічні параметри вітчизняного препарату з визначенням його кінетичних характеристик та впливу на системи організму і внутрішні органи тварин. З’ясовано протипаразитарну дію препаратів на основі івермектину, розроблено найбільш ефективні і економічно обгрунтовані методи діагностики, терапії та профілактики щодо застосування нового антгельмінтика з групи макроциклічних лактонів та розроблено схему лікування свиней хворих на асоціативні інвазії.

1. За результатами проведеного епізоотологічного моніторингу встановлено, що у господарствах різної форми власності Західного регіону України найбільш розповсюдженими інвазіями свиней є аскароз, трихуроз, езофагостомоз, саркоптоз у різних асоціаціях. Інвазованість свинопоголів’я у 1998-2006 роках, відповідно, становила: аскарозом 37,2%, трихурозом 29,4%, езофагостомозом 25,4% і саркоптозом 60,8%. Подвійна нематодозна інвазія була виявлена: аскарисами і трихурисами – у 10,5%, аскарисами та езофагостомами – у 8,8%, трихурисами і езофагостомами – у 6,3% та потрійна – у 5,3% обстежених тварин.

2. Метаболіти нематод і кліщів суттєво впливали на кровотворну функцію, імунний статус організму свиней і функціональний стан внутрішніх органів, що підтверджено гематологічними і біохімічними показниками крові, які проявлялися у вигляді лейкоцитозу, еозинофілії, лімфоцитопенії, збільшенням кількості імуноглобулінів класів M іG, зниженим вмістом гемоглобіна, підвищеним утворенням Т- і В-лімфоцитів та збільшенням активності АлАТ і АсАТ, а також зниженою активністю ХЕ.

3. Метаболіти аскарисів, трихурисів, езофагостом, їх гомогенати, а також вміст інвазійних яєць і личинок здатні впливати на геном бактерій у штамах *Salmonella thyphimurium* ТА 98 і ТА 100 та викликати генні мутації як за механізмом ”зсуву рамки зчитування”, так і за механізмом „пар основ”.

4. Мігруючі личинки аскарисів, трихурисів і езофагостом виявляють мутагенну дію на клітини периферичної крові та кісткового мозку білих щурів і лімфоцити крові поросят, яка проявляється збільшенням числа еритроцитів з мікроядрами та аберацій хромосом особливо на початковій стадії інвазійного процесу. Геномні порушення в каріотипі залежать від виду паразита, особливостей його біології та життєвого циклу. Зниження кількості мікроядер і хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку та лімфоцитах крові на заключних стадіях інвазії є наслідком зменшення виділення екскреторно-секреторних метаболітів нематодами.

5. Продукти обміну речовин личинок аскарисів, трихурисів та езофагостом виявляють генотоксичну та цитотоксичну дію на соматичні тканини хазяїна. Вони викликають зростання одноланцюгових розривів лужно-лабільних сайтів ядерної молекули ДНК, апоптичних клітин у кістковому мозку, яке є прямопропорційним кількості введеного біологічно-інвазійного матеріалу і характеризується збільшенням на початку експерименту показника „моменту хвоста” та кількості апоптичних клітин і поступовим зменшенням цих показників у кінці досліду.

6. За токсичністю для щурів і мишей бровермектин-гранулят належить до 4-го класу (малотоксичні речовини), а його діюча речовина івермектин – до 2-го класу токсичності (високотоксичні речовини).

7. Тривале введення бровермектин-грануляту білим щурам, незалежно від дози, впливає на функціональну здатність селезінки, кровотворні та імунні процеси, обмін білків і ліпідів, а у дозах вищих за терапевтичну (480 і 1200 мг/кг) на функціональний стан печінки.

8. За період відновлення (15 діб) в організмі білих щурів, яким до того тривалий час вводили бровермектин-гранулят у терапевтичній дозі, вагові коефіцієнти маси органів, гематологічні, морфологічні та біохімічні показники крові відновлювалися до фізіологічної норми. Однак за вищих доз (від 480 до 1200 мг/кг) вказаний період є недостатнім для нормалізації окремих гематологічних, біохімічних показників крові та функціонального стану печінки.

9. Бровермектин-гранулят у терапевтичній дозі (200 мг/кг) в умовах хронічного досліду на білих щурах викликав у селезінці незначне зменшення кровонаповнення червоної пульпи, у гепатоцитах та епітелію проксимальних канальців нирок зернисту дистрофію, що зникали на 15 добу після припинення введення їм препарату.

10. Тривале введення білим щурам бровермектин-грануляту у дозі 480 мг/кг викликало структурні зміни як у білій, так і червоній пульпі селезінки, в печінці – розвиток зернистої дистрофії різного ступеня вираженості, в нирках - дистрофічно-некробіотичні зміни епітелію звивистих канальців. Період відновлення у 15 діб є недостатнім для нормалізації гістологічної структури окремих внутрішніх органів у підвищених дозах препарату.

11. Коефіцієнт кумуляції бровермектин-грануляту для білих щурів становить 7,17 одиниць, що свідчить про низький рівень його кумуляції, однак введення препарату у зростаючих дозах впливало на кровотворні та імунні процеси та проявляло гепатотоксичну дію.

12. Результати досліджень на мутагенність за тестом Еймса на сальмонелах та за методом ДНК-комет на кістковому мозку мишей лінії СВА і лейкоцитах крові свиней показали, що препарати бровермектин-гранулят, бровермектин порошок, бровермектин 1% та баймек ін’єкційний не виявляли мутагенної дії у тесті Еймса, однак вказували на можливість мутагенної дії баймеку за методом ДНК-комет.

13. Аналіз морфологічних і біохімічних показників крові доводить, що препарати баймек, бровермектин 1% та бровермектин-гранулят характеризуються високо вираженою нематоцидною та акарицидною дією, нормалізують гомеостаз організму, що підтверджується показниками за рівнем еритроцитів, лейкоцитів, гемоглобіну, еозинофілів, Т- і В-лімфоцитів, вмістом загального білка, імуноглобулінів M і G, активності холінестерази і трансаміназ, показники яких були тотожні з даними неінвазованих тварин. Ці покращення найбільш виражені при застосуванні бровермектин-грануляту.

14. На першу добу після закінчення застосування бровермектин-грануляту максимальний вміст залишків івермектину в печінці становив 42,6 мкг/кг, на 8 добу вміст івермектину в м’язах та печінці знизився відповідно в 1,44 та 3,7 рази і не перевищував значення МДР, а на 14 добу вміст їх залишків у плазмі крові зменшився до фонового рівня, встановленого у контрольної групи тварин.

15. Після згодовування свиням бровермектин-грануляту їх м’ясо і внутрішні органи можна використовувати в їжу людям після 14 доби.

16. Встановлено високу (100%) терапевтичну ефективність бровермектин-грануляту в дозі 0,2 г/кг маси тіла протягом 7 діб при моно- (аскароз, езофагостомоз, трихуроз, саркоптоз) та поліінвазіях свиней різних вікових груп.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1**.** Стибель В.В. Гельмінтози свиней. – Львів: Сполом, 2004. – 160 с. (Затв. М-вом аграр. політ. України під №18-2-1-13/1030 від 10.10.2003 р.).

2. Деклараційний патент на корисну модель № 4394, Україна 7 G01N33/48, С 12N15/06, G01N33/49 / Стибель В.В. „Спосіб виготовлення препаратів метафазних хромосом свиней”. Заявл. 05.05. 2004 р. Опубл. 17.01. 2005 р. Бюл. №1.

3. Березовський А.В., Стибель В.В. Технічні умови України: ТУ У 24.4-14332579-027:2005 Бровермектин-гранулят; Затв. Держав. департам. ветер. мед. М-ва аграр. політ. України (№ 02568182/030074 від 28 квітня 2005 р.). Термін введення в дію з 31.05.05 р. Львів, 2005. – 15 с.

4. Комплекс заходів та лікарські препарати при асоціативних паразитозах свиней: Методичні рекомендації / В.В. Стибель,Д.Ф. Гуфрій, К.В. Секретарюк, А.В. Березовський. – К.: Ветінформ, 2005. – 20 с. (Затв. Держав. департам. ветер. мед. М-ва аграр. політ. України під № 7 від 12.12.2004 р.).

5. Деклараційний патент на корисну модель № 14610, Україна МПК (2006) G01N33/15, А61Р 33/00, С12Q 1/00, С12R 1/91 (2006/01) / Стибель В.В. „Спосіб виявлення генотоксичної і цитотоксичної дії антигельмінтиків”. Заявл. 12.08.05 р. Опубл. 15.05.06 р. Бюл. №5.

6. Методичні рекомендації щодо попередження та ліквідації захворювань свиней на гельмінтози / Стибель В.В., Березовський А.В., Гуфрій Д.Ф., Секретарюк К.В., Литвиненко О.П., Гутий Б.В., – К.: Ветінформ, 2007. – 43 с. (Затв. Держав. департам. ветер. мед. М-ва аграр. політ. України під №3 від 20.12. 2006 р.).

7. Розроблені методичні рекомендації та нормативні документи рекомендується включити до курсів „Паразитологія та інвазійні хвороби тварин”, ”Ветеринарна фармакологія” і „Ветеринарна токсикологія” і для студентів вищих навчальних закладів різних рівнів акредитації за спеціальністю 7. 130501 „Ветеринарна медицина”

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. ***Стибель В.В*.** Гельмінтози свиней. – Львів: Сполом, 2004. – 160 с.

2. Комплекс заходів та лікарські препарати при асоціативних паразитозах свиней: Методичні рекомендації / **В.В. Стибель,** Д.Ф. Гуфрій, К.В. Секретарюк, А.В. Березовський. – К.: Ветінформ, 2005. – 20 с.. (Дисертант описав протипаразитарні заходи та лікування при гельмінтозах свиней).

3. Методичні рекомендації щодо попередження та ліквідації захворювань свиней на гельмінтози / **Стибель В.В.,** Березовський А.В., Гуфрій Д.Ф., Секретарюк К.В., Литвиненко О.П., Гутий Б.В. – К.: Ветінформ, 2007. – 32 с. (Дисертант описав патогенез, діагностику, профілактику та лікування гельмінтозів свиней).

4. ***Стибель В.В*.** Аналіз гельмінтологічної ситуації серед свиней у господарствах Львівської області // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2004. – Т. 6 (№2), ч. 1. – С. 98-104.

5. ***Стибель В.В.*** Розповсюдження нематодозної інвазії у свинарських господарствах Тернопільської області // Вісник Сумського національного аграрного університету. – Суми, 2004. – № 2 (11). – С. 158-161.

6. ***Стибель В.В*.** Мікстінвазії свиней на промисловому комплексі // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2004. – Т. 6 (№3), ч. 2.– С. 123-128.

7. ***Стибель В.В.*** До питання епізоотології асоціативних інвазій свиней у господарствах Закарпатської області // Матер. міжн. наук.-практ. конф. – Одесса, 2004. – ч. 1. – С. 146-151.

8. ***Стибель В.В.*** Особливості епізоотології кишкових нематодозів свиней у Західному регіоні України // Вісник Сумського національного аграрного університету. – Суми, 2004. – №7 (12). – С. 144-148.

9. ***Стибель В.В.*** Частота виявлення мікроядер в еритроцитах периферичної крові білих нелінійних щурів за експериментального езофагостомозу // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин УААН і Державного науково-дослідного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2005. – Вип. 6, № 1. – С. 168-172.

10. ***Стибель В.В.*** Визначення мутагенної активності *Oesophagostomum dentatum* в тесті Еймса // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин УААН і Державного науково-дослідного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2005. Вип. 6, № 2. – С. 207-211.

11. ***Стибель В.В.*** Показники мікроядерного тесту за експериментального аскарозу, трихурозу та езофагостомозу білих нелінійних щурів // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2005. Т. 7(№2), ч. 1. – С. 143-150.

12. ***Стибель В.В.*** Вплив трихурозної інвазії на частоту виявлення мікроядер в еритроцитах білих нелінійних щурів у мікроядерному тесті // Ветеринарна медицина. – Харків, 2005.– Вип. 85. Т. 2.– С. 1050-1054.

13. ***Стибель В.В.*** Фармакологічна оцінка мутагенної активності бровермектину порошку НВФ „Бровафарма” в тесті Еймса // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2005. Т. 7 (№2), ч. 6. – С. 148-152.

14. ***Стибель В.В.*** Фармакологічна характеристика баймеку фірми *„Bayer AG”* в тесті Еймса // Вісник Сумського національного аграрного університету. – Суми, 2005. Вип. 1-2 (13-14). – С. 191-194.

15. ***Стибель В.В.*** Вивчення мутагенної дії *Trichuris suis* в тесті Еймса // Вісник зоології. – Севастополь-Ласпі, 2005. – Вип. 19, ч. 2. – С. 327-329.

16. ***Стибель В.В.*** Зміни в еритроцитах периферичної крові білих нелінійних щурів у разі застосування мікроядерного тесту за аскарозу // Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету. – Дніпропетровськ, 2005. – №1. – С. 92-95.

17. ***Стибель В.В.*** Визначення можливої мутагенної дії препарату Бровермектин- гранулят // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин УААН і Державного науково-дослідного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів, 2005. – Вип. 6, № 3-4. – С. 386-390.

18. ***Стибель В.В.,*** Березовський А.В. Терапевтична та економічна оцінка бровермектину–гранулята при інвазійних хворобах свиней // Ветеринарна медицина України. – 2005. – № 10. – С. 18-20. (Дисертант провів експериментальні дослідження, брав участь в інтерпретації отриманих результатів та написанні статті).

19. ***Стибель В.В.*** Оцінка мутагенної дії Ascaris suum в тесті Еймса // Проблеми екології ветеринарної медицини Житомирщини. – Житомир, 2005. – С. 172-175.

20. ***Стибель В.В.*** Вплив інвазії *Oesophagostomum dentatum* на геном білих нелінійних щурів // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2005. – Т. 7, № 3 (26), ч. 1. – С. 115-122.

21. ***Стибель В.В.*** Потенційна мутагенна дія експериментальних лікарських форм бровермектин порошок і бровермектин-гранулят // Вісник Дніпропетровського державного аграрного університету. – Дніпропетровськ, 2005. – № 2. – С. 46-51.

22. ***Стибель В.В.*** Мутагенна дія метаболітів нематод на геном хазяїна // Науковий вісник національного аграрного університету. – Київ, 2006. – № 98. – С. 197-201.

23. ***Стибель В.В.*** Динаміка імуноглобулінів класів IgM, IgGу сироватці крові свиней за моно – (аскароз, трихуроз, езофагостомоз) та змішаної інвазії // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2006. – Т. 8. (№ 2), ч. 1. – С. 191-194.

24. ***Стибель В.В.*** Цитогенетичні дослідження лімфоцитів крові свиней інвазованих *Trichuris suis* // Ветеринарна медицина. – Харків, 2006. – Вип. 86. – С. 345-349.

25. ***Стибель В.В.*** Метаболіти *Ascaris suum* – мутагени соматичних клітин свиней // Вісник аграрної науки Причорномор’я. – Миколаїв, 2006. – Вип. 3(35), Т. 2. – С. 149-153.

26. ***Стибель В.В.*** Пошкодження ДНК клітин кісткового мозку за експериментального трихурозу // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. – Біла Церква, 2006. – Вип. 39. – С. 122-127.

27. Гематологічні показники у щурів при тривалому введенні бровермектину-грануляту / **Стибель В.В.,** Тішин О.Л, Тесарівська У.І., Патерега І.П., Мартиник С.Я. // Ветеринарна біотехнологія. – Київ, 2006. – № 9. – С. 287-294. (Дисертант провів експериментальні дослідження і підготував статтю до друку).

28. ***Стибель В.В.*** Мутагенна дія мігруючих личинок аскарисів на геном білих нелінійних щурів // Аграрний вісник Причорномор’я. – Одеса, 2006. – Вип. 32. – С. 89-90.

29. ***Стибель В.В.***Показники Т-лімфоцитів у крові поросят за моно- і змішаної інвазії // Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини.– Харків, 2006. Вип. 13 (38), ч. 3. – С. 246-250.

30. Патоморфологічна характеристика печінки щурів при тривалому введенні бровермектин-грануляту/ **В.В. Стибель,** А.В. Березовський, О.Л. Тішин, О.М. Щебентовська // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини імені С.З. Гжицького. – Львів, 2006. – Т. 8, №4 (31), ч. 2. – С. 186-191. (Дисертант брав участь у плануванні дослідів, відборі матеріалу, аналізі та описанні отриманих результатів і оформленні статті).

31. Біологічний розподіл та екскреція івермектину при фармакотерапії свиней / А.В. Березовський, **В.В. Стибель,** Д.В. Янович, З.С. Засадна // Ветеринарна біотехнологія. – Київ, 2006. – № 9. – С. 16-22. (Дисертант брав участь у плануванні дослідів, відборі матеріалу, узагальнив результати експериментальних досліджень і підготував статтю до друку).

32. ***Стибель В.В.,*** Тішин О.Л. Визначення параметрів гострої токсичності на білих щурах препарату Бровермектин-гранулят із застосуванням різних методів обчислення // Науково-технічний бюлетень інституту біології тварин УААН і Державного науково-дослідного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – Львів. – 2006. – Вип. 7, № 3-4. – С. 196-205. (Дисертант виконав експериментальні дослідження, статистичну обробку результатів та їх аналіз і оформлення статті).

33. Деклараційний патент на корисну модель № 4394, Україна 7 G01N33/48, С 12N15/06, G01N33/49 / **Стибель В.В.** „Спосіб виготовлення препаратів метафазних хромосом свиней”.

34. Деклараційний патент на корисну модель № 14610, Україна МПК (2006) G01N33/15, А61Р 33/00, С12Q 1/00, С12R 1/91 (2006.01) / **Стибель В.В.** „Спосіб виявлення генотоксичної і цитотоксичної дії антигельмінтиків”.

35. ***Стибель В.В.*** Изменения в наследственном аппарате свиней при аскаридозной инвазии // Труды 4-й Междунар. науч.– практ. конф. – Витебск, 2004. – С. 73-75.

36. ***Стибель В.В.*** Фармакологическая оценка возможного мутагенного действия препарата Бровермектин 1% // Научные труды. Междунар. науч.– практ. конф. – Минск, 2005. – Вып. 38. – С. 514-518.

37. ***Стибель В.В.*** Изучение гомогената, прижизненных выделений *Ascaris suum, Trichuris suis, Oesophagostomum dentatum,* их инвазионных яиц и личинок в тесте Еймса // Материалы IV Междунар. науч.– практ. конф. – Витебск, 2005. – С. 180 -181.

38. ***Стибель В.В.*** Генотоксическая и цитотоксическая оценка 1%-го бровермектина по методу „ДНК-комет” // Материалы докладов научной конференции „Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями”. Вып. № 7, – Москва. – 2006. – С. 389-391.

39. ***Стибель В.В.*** Метаболиты нематод как мутагены соматических клеток хозяина // Труды V Республиканской науч.–практ. конф. – Витебск. – 2006.– С. 421-425.

40. ***Стибель В.В.,*** Березовський А.В. Определение мутагенного действия препаратов Бровермектин-гранулят и Бровермектин-1% на молекулярном уровне по методу «ДНК-комет» // Российский паразитологический журнал. – М., 2007. – №1. – С. 134-138. (Дисертант провів планування роботи, виконав частину експериментальних досліджень, статистичну обробку результатів та їх аналіз і оформлення статті).

**Стибель В.В. АСОЦІАТИВНІ ІНВАЗІЇ У СВИНЕЙ (епізоотологія, розробка, фармако-токсикологічне та терапевтичне обґрунтування щодо застосування бровермектин-грануляту). – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальностями: 16.00.11 – паразитологія, гельмінтологія: 16.00.04. – ветеринарна фармакологія та токсикологія. – Національний науковий центр „Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини”, м. Харків, 2007.

У дисертації викладено матеріали з вивчення епізоотологічної ситуації щодо асоціативних хвороб свиней. Визначено екстенсивність аскарозної, трихурозної, езофагостомозної, саркоптозної інвазії в господарствах різної технології ведення Західного регіону України.

Проведено дослідження взаємовідносин у системі „паразит-хазяїн” на морфологічному, біохімічному, імунологічному та цитогенетичному рівнях за виникнення асоціативних інвазій свиней. Встановлено, що метаболіти нематод і кліщів суттєво впливають на кровотворну функцію, імунний статус організму тварин і функціональний стан внутрішніх органів і здатні викликати генні мутації.

Вивчено токсикодинаміку бровермектин-грануляту – новоствореного препарату з групи макроциклічних лактонів, встановлено його токсичні параметри в гострих і хронічних дослідах на лабораторних тваринах. Визначено кумуляцію бровермектин-грануляту в організмі щурів. Установлено динаміку зміни величин коефіцієнтів маси внутрішніх органів, гематологічних і біохімічних показників крові у щурів за умов виникнення хронічних токсикологічних досліджень препарату. Вивчено гістологічну структуру внутрішніх органів і процеси регенерації в щурів за його тривалого застосування. Встановлено кінетичні характеристики діючої речовини препарату.

Експериментальними і виробничими дослідженнями підтвержена висока терапевтична ефективність бровермектин-грануляту в дозі 0,2 г/кг маси тіла при моно- (аскароз, езофагостомоз, трихуроз, саркоптоз) та поліінвазіях свиней різних вікових груп.

**Ключові слова:** аскариси, трихуриси, езофагостоми, саркоптеси, кров, поросята, бровермектин-гранулят, миші, щури, токсичність, кумуляція, фармакокінетика, мутагенність, момент хвоста, апоптичні клітини.

**Стибель В.В. АССОЦИАТИВНЫЕ ИНВАЗИИ У СВИНЕЙ (эпизоотология, разработка, фармако-токсикологическое и терапевтическое обоснование к применению бровермектин-гранулята). – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальностям: 16.00.11 – паразитология, гельминтология; 16.00.04 – ветеринарная фармакология и токсикология. – Национальный научный центр „Институт экспериментальной и клинической ветеринарной медицины”, г. Харьков, 2007.**

В диссертации изложены материалы по изучению ассоциативных инвазий свиней, токсикологического, фармакологического, терапевтического обоснования разработки и применения бровермектин-гранулята.

В результате проведенного эпизоотологического мониторинга установлено, что в хозяйствах Западного региона Украины наиболее распространенными инвазиями свиней являются аскароз, трихуроз, эзофагостомоз, саркоптоз, которые регистрируются как в виде моно-, так и полиинвазий. Инвазированность свиней составляла: аскарозом (37,2%), трихурозом (29,4%), эзофагостомозом (25,4%) и саркоптозом (60,8%). Двойная нематодозная инвазия была выявлена: аскарисами и трихурисами у 10,5%, аскарисами и эзофагостомами – у 8,8%, трихурисами и эзофагостомами – у 6,3%; тройная – у 5,3 % обследованных животных.

Исследования показали, что метаболиты нематод и чесоточных клещей в значительной мере влияли на кроветворную функцию, имунный статус организма животных и функциональное состояние внутренних органов, что подтверждается гематологическими и биохимическими показателями крови, которые выявлялись в виде лейкоцитоза, эозинофилии, лимфоцитопении, увеличением количества иммуноглобулинов классов M іG, снижением содержания гемоглобина, повышенным образованием Т- и В-лимфоцитов и увеличением активности АлАТ и АсАТ, а также пониженной активностью ХЭ.

Экспериментально подтверждено, что метаболиты аскарисов, трихурисов и эзофагостом, а также содержимое инвазионных яиц, личинок и их гомогенаты способны влиять на геном бактерий в штаммах Salmonella thyphimurium ТА 98 і ТА 100 и вызывать генные мутации как по механизму “сдвига рамки считывания”, так и по механизму “пар основ”. Мигрирующие личинки нематод проявляют мутагенное действие на клетки периферической крови и костного мозга белых крыс и лимфоциты крови поросят, которое характеризируется увеличением количества эритроцитов с микроядрами и аберраций хромосом особенно на начальной стадии инвазионного процесса. Геномные нарушения в кариотипе зависят от вида паразита, особенностей его биологии и жизненного цикла. Снижение количества микроядер и хромосомных аберраций в клетках костного мозга и лимфоцитах крови на заключительных стадиях инвазии являются следствием уменьшения выделения экскреторно-секреторных метаболитов нематодами. Продукты обмена веществ личинок аскарисов, трихурисов и эзофагостом проявляют генотоксическое и цитотоксическое воздействие на соматические ткани хозяина. Они вызывают повышение одноцепочных разрывов щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК, апоптических клеток в костном мозге, которое является прямопропорционным количеству введенного биологически-инвазионного материала и характеризуется увеличением в начале эксперимента показателя “момента хвоста” и количества апоптических клеток, а также постепенным уменьшением этих показателей в конце эксперимента.

Впервые изучено токсикодинамику бровермектин-гранулята – препарата из групы макроциклических лактонов. Токсикологическими исследованиями установлено, что по токсичности для лабораторных крыс и мышей бровермектин-гранулят относится к 4-му классу (низкотоксические вещества), а его действующее вещество ивермектин – к 2-му классу (высокотоксические вещества). Продолжительное применение бровермектин-гранулята белым крысам, независимо от дозы, влияет на функциональную способность селезенки, кроветворные и иммунные процессы, обмен белков и липидов, а в дозах, превышающих терапевтическую (480 и 1200 мг/кг), на функциональное состояние печени. За период восстановления (15 суток) в организме белых крыс, которым продолжительное время вводили бровермектин-гранулят в терапевтической дозе, весовые коэффициенты массы органов, гематологические, морфологические и биохимические показатели крови восстанавливались к показателям физиологической нормы. Коэффициент кумуляции бровермектин-гранулята для белых крыс составляет 7,17 единиц, что свидетельствует о низком уровне кумуляции, однако применение препарата в возрастающих дозах влияет на кроветворные и иммунные процессы и проявляет гепатотоксическое действие. Максимальное содержание остатков ивермектина в печени на первые сутки после окончания применения бровермектин-гранулята составляло 42,6 мкг/кг, на 8-е сутки содержание остатков ивермектина в мышцах и печени снизилось, соответственно, в 1,44 и 3,7 раза, а на 14-е сутки содержание их остатков в плазме крови уменьшилось к фоновому уровню, полученного у контрольной группы животных.

Результаты исследований на мутагенность по тесту Эймса на сальмонеллах и по методу ДНК-комет на костном мозге мышей линии СВА и лейкоцитах крови свиней показали, что препараты бровермектин-гранулят, бровермектин-порошок, бровермектин 1% и баймек иньекционный не проявляли мутагенного действия в тесте Эймса, однако показывали на возможность мутагенного действия баймека по методу ДНК-комет.

Экспериментальными и производственными испытаниями подтверждена высокая (100 %) терапевтическая эффективность бровермектин-гранулята в дозе 0,2 г/кг массы тела при моно- (аскароз, эзофагостомоз, трихуроз, саркоптоз) и полиинвазиях свиней разных возрастных групп.

**Ключевые слова:** Аскарисы, трихурисы, эзофагостомы, саркоптесы, кровь, поросята, бровермектин-гранулят, мыши, крысы, токсичность, кумуляция, фармакокинетика, мутагенность, момент хвоста, апоптические клетки.

Stybel V.V. PIGS HAVE ASSOCIATIVE INVASIONS (epizootology, development, pharmaco-toxicological and therapeutic ground in relation to application of brovermectin-granulate) – Manuscript.

Thesis presented for the scientific degree of doctor of veterinary sciences on specialities: 16.00.11 – parasitology, helmintology; 16.00.04 – veterinary pharmacology and toxicology. – National scientific centre „Institute of experimental and clinical veterinary medicine”, Kharkiv, 2007.

Thesis deals with the materials on studying the epizootological situation concerning associative diseases of pigs. It was defined the intensity of ascaris, trichuris, oesophagostomum, sarcoptes invasion in economies of different introduction technology in western region of Ukraine.

The investigations concerning mutual relations in the system „parasite-master” were done on morphological, biochemical, immunological and cytogenetic levels because of raising the invasion of pigs. It was determined that metabolites of nematode and mite have an essential influence on blood-forming function, immune status of animal organism and functional state of internal organs and can cause gene mutation.

It was studied toxiolynaniics of brovermectin-granulate – new formed preparation from groups of macrocyclic lactones, its toxical parameters in sharp and chronical experiments on laboratory animals were determined. Cumulation of brovermectin-granulate in rats organism was defined. It was determined the dynamics of value changes of coefficient of internal organs mass, hematological and biochemical indices of blood in rats by the conditions of rising the chronical toxicological experiments of preparation. Histological structure of the internal organs and the processes of regeneration in rats by it long using were studied.

Thanrs to experimental and production investigations it was proved the high therapeutic efficiency of brovermectin-granulate in dose 0,2 g/kg of body mass at mono- (аscaris, trichuris, oesophagostomum, sarcoptes) and poliinvasions of pigs of different age grops.

**Key words:** аscaris, trichuris, oesophagostomum, sarcoptes, brovermectin-granulate,blood, pigs, mice, rats, toxicity, cumulation, pharmacokinetics, mutagenity, tail moment, apoptotic cells.

Підписано до друку 4.05.2007. Формат 60х841/16.

Папір офсетний. Тираж 100 прим.

Умовн. друк. арк. 1,9. Замовлення № 135.

Віддруковано на різографі в ЛКТ ЛНАВМ імені С.З. Ґжицького

79010, м. Львів, вул. Пекарська, 50.

Тел. (0322) 78-36-34.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>