

На правах рукописи

Шаповалов Александр Иосифович



**Эффективность новых лекарственных препаратов при основных
паразитозах животных на Кубани**

16.00.04 – ветеринарная фармакология
с токсикологией

03.00.19 – паразитология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук**

Краснодар, 2005

Работа выполнена в Краснодарском научно-исследовательском ветеринарном институте и в сельскохозяйственных предприятиях Краснодарского края

Научный руководитель – доктор ветеринарных наук
Салунов Анатолий Яковлевич
Научный консультант - доктор ветеринарных наук, профессор
Антипов Валерий Александрович

Официальные оппоненты:
доктор ветеринарных наук, профессор Турченко Алексей Николаевич
кандидат ветеринарных наук Логачева Елена Александровна

Ведущая организация – Северо-Кавказский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт

Защита диссертации состоится 24 ноября 2005 г. в 10 час.
на заседании диссертационного совета Д 220.038.07 при Кубанском государственном аграрном университете (350044, Краснодар, ул. Калинина, 13).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кубанского государственного аграрного университета.

Автореферат разослан 28 октября 2005 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор ветеринарных наук



И.А. Родин

2006-4
22590

2217792

3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Высокая пластичность и способность возбудителей многих паразитозов к реверсии и выработке геннопередаемой лекарственной резистентности, о чем убедительно свидетельствуют работы отечественных и зарубежных исследователей (А.В. Малахов, 1981; Ф.С. Бакирова, М.К. Вертинская, С.В. Говорова, Б.А. Астафьев, 1989; А.А. Черепанов, Р.С. Кармалиев, 1996; А.А. Черепанов, 1998; А.С. Бессонов, 2002; М.А. Taylor, K.R. Hunt, 1989; I.H. Gill, I.M. Redwin et al, 1995; K. Haji, 1996; Z.Elard, J.Cabaret, J.F. Humbert, 1999; N.C. Sangsten, R.J. Dobson, 2001), - обуславливают настоятельную необходимость и побуждают ученых разных стран вести интенсивный научный поиск и разработку принципиально новых противопаразитарных средств и их различных препаративных форм (С.В. Березкина, 1986; П.П. Диденко, 1993; И.А. Архипов, 1996; Т.С. Новик с соавт., 1997; А.С. Пушкарев, 1998; В.Е. Абрамов, 1999, 2000; В.А. Оробец, 2002; G.W. Benz, 1978; N.Dzakula et al., 1984; J.Corba et al, 1993) в том числе малотоксичные и высокоэффективные лекарственные антипаразитарные препараты из группы макроциклических лактонов (М.А. Симецкий с соавт., 1994; С.В. Березкина с соавт., 1996; А.А. Непоклонов, 1999; Ф.А. Волков, 2000; В.Н. Скира, 2001; Л.П. Головкина, 2003; W.C. Campbell, M.H. Fisher et al, 1983; W.C. Campbell, 1989 и др.). Выше изложенное свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований по синтезу, скринингу и внедрению новых химических соединений и их различных препаративных форм, сравнительно дешевых, доступных и обладающих широким спектром противопаразитарного действия. Реализация указанного научного направления была и по-прежнему остается весьма актуальной задачей для ветеринарной науки и практики производства.

Цель и задачи исследований. Цель настоящей работы состояла в получении и комплексном исследовании новых химических соединений на основе гликозидов, продуктов их гидролиза и пиридонов, а также в оценке их фармако-токсикологических, противопаразитарных свойств и изучении возможности использования для лечения и профилактики инвазионных болезней животных.

В задачи исследований входило:

- проведение мониторинга эпизоотической ситуации по некоторым важнейшим паразитозам животных на Кубани;
- изучение острой и хронической токсичности медиатрина и производных пиридонов-2;
- изучение динамики показателей содержания медиатрина в молоке коров и жировой ткани овец;
- определение антгельминтной активности медиатрина и препаратов, производных пиридонов-2;
- изучение эффективности препарата медиатрин при различных паразитозах сельскохозяйственных и собак;

РОС. НАЦИОНАЛЬНАЯ
БИБЛИОТЕКА
С.Петербург
09 100 40/6

- изучение терапевтической эффективности некоторых препаратов из группы макроциклических лактонов и бензимидазолов при важнейших гельминтозах овец в условиях Кубани;

- изучение лечебной и экономической эффективности дегельминтизации коров против фасциолеза.

Научная новизна. Проведен мониторинг и изучена сложившаяся эпизоотическая ситуация по важнейшим паразитозам сельскохозяйственных и собак в условиях Краснодарского края.

Разработан отечественный противопаразитарный инъекционный препарат медиатрин, представляющий собой смесь гликозидов и продуктов их гидролиза, проведена оценка его фармако-токсикологических свойств и противопаразитарной эффективности при различных паразитозах сельскохозяйственных животных и собак. Для дальнейшего комплексного изучения синтезировано семь новых химических соединений, производных пиридонов-2; определены токсические и антгельминтные свойства. Проведено изучение терапевтического действия при основных гельминтозах овец, лечебной и экономической эффективности дегельминтизации коров против фасциолеза препаратами из группы макролидов и бензимидазолов.

Практическое значение работы. Для ветеринарной практики предложен новый отечественный противопаразитарный препарат широкого спектра действия - медиатрин; отработаны оптимальная доза и схема его применения.

Полученные материалы проведенных исследований были использованы при разработке инструктивно-методических указаний, наставлений, комплексных планов и рекомендаций:

1. «Временное наставление по применению медиатрина при паразитарных болезнях животных (в порядке широкого производственного испытания в 1996-1998 гг.). Утверждено Департаментом ветеринарии МСХиП РФ № 13-4-2/20 от 05.06.96 г.

2. «Комплексная система мероприятий по борьбе и профилактике паразитарных болезней животных и птиц в Краснодарском крае». Рекомендации. Рассмотрены и одобрены на заседании секции ветеринарии НТС Департамента сельского хозяйства и продовольствия администрации Краснодарского края; Отделения ветеринарной медицины РАСХН «Инвазионные болезни животных» (Пр. № 1 от 20.01.03 г. и Пр. № 4 от 09.12.03 г.) и утверждены Первым заместителем главы администрации Краснодарского края 12.05.2003 г.

3. «Об усилении мер борьбы и профилактики важнейших гельминтозов овец в Краснодарском крае». Циркулярно-методические указания, утвержденные отделом ветеринарии Департамента сельского хозяйства Краснодарского края 30.05.94 г. за № 18-20.

4. «Комплексный план мероприятий по предупреждению заболеваний людей и сельскохозяйственных животных гельминтозами в Краснодарском крае на 2003-2005 годы». Утвержден Первым заместителем Главы администрации Краснодарского края (09.06.03 г.).

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и одобрены на следующих конференциях: Всероссийской научной конференции: «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии» (Москва, 1997); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию ГУ КНИВС (г. Краснодар, 2001); Международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения проф. А.Н. Каденации (г. Омск, 2004); Всероссийской научно-практической конференции: «Актуальные проблемы производства свиной ветчины в РФ» (г. Ставрополь, 2004); Международной научно-практической конференции по проблемам ветеринарии, зоогигиены, экологии, ветеринарной экспертизы, инфекционным и инвазионным болезням с/х животных (г. Чебоксары, 2004).

Положения, выносимые на защиту:

- результаты мониторинговых исследований по важнейшим паразитозам животных на Кубани;
- результаты изучения фармако-токсикологических свойств препарата медиатрин и производных пиридонов-2;
- результаты изучения динамики показателей содержания остаточных количеств медиатрина в молоке коров и жировой ткани у овец после применения его животным;
- результаты изучения противопаразитарных свойств медиатрина и производных пиридонов-2;
- результаты изучения терапевтической и экономической эффективности дегельминтизаций животных препаратами из групп макроциклических лактонов и бензимидазолов.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано семь научных статей и два информационных листка.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 34 таблицами, 4 рисунками. Работа состоит из введения, краткой природно-климатической и хозяйственно-экономической характеристики северо-западного региона Кавказа, обзора литературы, собственных исследований, заключения, общих выводов и практических предложений, списка литературы и приложения. Список литературы включает 258 источников, в том числе 70 иностранных авторов.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре литературы (34 стр.) изложены сведения о физико-химических свойствах и противопаразитарной эффективности препаратов из группы макроциклических лактонов и производных имидазолтиазолов и бензимидазолов.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в период 1995-2005 гг. на базе Краснодарского НИИ (НИВС), зональной и межобластной ветеринарных лабораторий «Лабин-

ская» и «Краснодарская» и сельскохозяйственных предприятий Краснодарского края в соответствии с государственной тематикой Россельхозакадемии по заданию 03.01.01 с номером госрегистрации 01.200.209729.

Отдельные фрагменты представленной диссертации выполнены совместно с учеными других НИУ, ВУЗов и НПО – докторами химических наук: Т.П. Косулиной, Е.А. Кайгородовой, В.Г. Кульневич (КГТУ); доктором технических наук Б.П. Струниним (ООО «Поливит» г. Уфа); доцентом Р.И. Файрушиним (БГАУ) всем им мы выражаем искреннюю признательность и благодарность за оказанную помощь в работе.

Сведения, касающиеся вида, характера, объекта и объема проведенных исследований, обобщены и представлены в таблице.

Вид, объект и объем проведенных исследований

№ пп	Вид исследований	Объект и объем исследований
1	2	3
1.	Мониторинговые исследования эпизоотической ситуации по некоторым важнейшим паразитозам животных в северо-западном регионе Кавказа	Обобщены и проанализированы собственные результаты 6129 лабораторно-диагностических гельминтно-копроскопических исследований, проведенных за десять последних лет, в том числе: крупный рогатый скот – 588, овец – 4808, свиней – 517, собак – 216; кроме того на диктиокаулез гельминтолارвоскопически было подвергнуто обследованию 10329 овец разных половозрастных групп.
2.	Получение и характеристика препарата медиатрин; изучение его фармако-токсикологических свойств	<u>3 опыта</u> : использовано 45 белых лабораторных крыс, 15 телят, проведено токсикологических исследований – 405, гематологических – 165.
3.	Изучение влияния разных доз медиатрина на некоторые биохимические показатели сыворотки крови, динамику показателей содержания его в жировой ткани у овец и в молоке коров, а также изучение органолептических и биохимических показателей скелетных мышц свиней и крупного рогатого скота на пригодность к употреблению их в пищу людям после обработки животных данным препаратом.	<u>6 опытов</u> : использовано овец – 20 гол., свиней 14 гол., крупного рогатого скота – 14 гол.; осуществлено – 144 лабораторных исследований.
4.	Изучение проявления антгельминтных (противопаразитарных) свойств инъекционных растворов медиатрина	<u>3 опыта</u> на трех разных видах изолированных червей (<i>D. filaria</i> , <i>A. suum</i> , <i>Alloolobophora caligianosa</i>) с использованием 150 экз. <u>3 опыта</u> на крупном рогатом скоте при гельминто-энтомозах (телятиоз, гиподерматоз, сифункулятиоз), использовано – 325 гол., проведено паразитологических исследований – 650; <u>1 опыт</u> на овцах (гельминты пищеварительного тракта) задействовано 30 гол., проведено

1	2	3
		исследований – 90; по 1 опыту на свиньях (аскариоз) и собаках (токсокароз), использовано 75 гол. Проведено исследований – 150.
5.	Определение химикотоксикологических свойств и антгельминтной активности семи вновь синтезированных химических соединений производных пиридонов – 2 на примере 4-метил-3,8-диазабицикло [4.3.0] нона-1(6), 4-лиен-2,9-дионперхлората (ЕК-1).	5 опытов: использовано при этом 40 лабораторных крыс, 20 белых беспородных мышей, 33 ягненка; выполнено 246 гематологических, токсикологических и гельминтокопроскопических исследований.
6.	Определение терапевтической эффективности некоторых противопаразитарных препаратов из группы МПД и бензимидазолов (цидектин, рустомектин, вальбазен и др.) при важнейших гельминтозах овец	3 опыта: использовано 292 овцы, проведено 584 лабораторно-гельминтокопроскопических исследований.
7	Изучение лечебной и экономической эффективности дегельминтизации коров против фасциолеза	2 опыта: использовано 96 коров, проведено 136 гельминтовопроскопических исследований.
8.	Проведение сравнительного анализа стоимости обработки сельскохозяйственных противопаразитарными препаратами-аналогами	Использовано 10 противопаразитарных препаратов-аналогов.
9.	Разработка и внедрение комплексной системы мероприятий по борьбе и профилактике паразитарных болезней животных в условиях Краснодарского края, а также пропаганда ветеринарно-санитарных значий среди различных слоев населения	В соответствии с разработанными совместно со специалистами госветуправления Краснодарского края комплексной системы и планами противопаразитарных мероприятий проводились районные и краевые семинары, совещания с ветеринарниками и работниками охотхозяйств Краснодарского края; материалы работы использовались при чтении лекций, в научно-популярных статьях, при подготовке и издании информационных листков и буклетов.

Мониторинговые исследования по изучению степени распространенности основных паразитов животных на Кубани осуществляли посредством проведения паразитологических лабораторно-диагностических арахно-энтомологических и гельминтоволарвоскопических исследований с использованием флотационных растворов методами Фюллеборна и Дарлинга (А.Е. Кост, 1975) с последующим определением экстенсивности (процентное отношение инвазированных к числу исследованных) и интенсивности (число локализующихся у зараженного животного паразитов, экз.).

Экспериментальные исследования по изучению лечебной эффективности ряда отечественных и зарубежных антгельминтных препаратов, мы проводили на разных видах спонтанно инвазированных гельминтами с/х жи-

вотных в хозяйствах Краснодарского края, и в виварии Краснодарского НИВИ с последующим установлением экстенсэффективности (ЭЭ) и интенсэффективности (ИЭ).

Экстенсэффективность - процент (%) животных полностью освобожденных от гельминтов к общему числу дегельминтизированных животных;

интенсэффективность - процент (%) выпавших после дачи препарата гельминтов по отношению к общему количеству их до дегельминтизации.

концептуально вошедшие в современные «Методические рекомендации по оценке антгельминтиков в ветеринарии», рассмотренные и одобренные секцией «Паразитология и профилактика инвазионных болезней сельскохозяйственных животных» Отделения ветеринарии ВАСХНИЛ 20.11.1984 г. (Пр. № 3), а также использовались «Рекомендации Всемирной ассоциации за прогресс ветеринарной паразитологии по оценке эффективности антгельминтиков у собак и кошек». - М., 1995 г.; и «Методические указания по испытанию пестицидов, предназначенных для борьбы с эктопаразитами животных», утвержденные ГУВ МСХ СССР 07.07.1973 г., с учетом интерпретации, предложенной И.А. Архиповым (1991).

Токсикологические свойства сконструированных препаратов (медиагрин, производных пиридонов-2 (ЕК-1) изучали путем определения параметров острой и хронической токсичности, общего влияния на организм.

Изучение острой токсичности проводили на белых лабораторных мышах живой массой от 20 до 22 г и белых лабораторных крысах средней живой массой от 180 до 200 г при назначении изучаемых препаратов в различных дозах однократно внутрь (ЕК-1) и подкожно (медиагрин).

О степени токсичного действия препаратов судили по количеству погибших животных после его применения, клинической картине интоксикации. Среднюю смертельную дозу определяли по Беренсу (А.И. Тишков и др., 1987).

Количество эритроцитов и подсчет числа лейкоцитов проводили в камере с сеткой Горяева (А.А. Кудрявцев и др., 1970) Количество гемоглобина определяли гематиновым методом (метод Сали) (Ф.Н. Зарочинцев и др., 1998).

Лейкоцитарную формулу выводили после подсчета клеточных элементов в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза (100 клеток) (П.С. Ионов и др., 1957).

Биохимический состав крови определяли по следующим показателям: общий белок - рефрактометрическим методом, фракции белков (альбумина, альфа-, бета-, гамма-глобулина) - калориметрическим методом на ФЭКе (фотоэлектрокалориметре) (И.П. Кондрахин и др., 1985; Б.И. Антонов и др., 1991). Весь комплекс биохимических исследований проводили согласно методик, изложенных в руководстве: «Лабораторные исследования в ветеринарии: биохимические и микологические» под ред. Б.И. Антонова, - М., ВО «Агропромиздат», 1991 г.

Исследования по определению некоторых биохимических показателей мяса определяли в соответствии с требованиями государственных стандар-

тов: «Продукты мясные: методы анализа» (Москва, изд. стандартов, 1995), а также были использованы методики, изложенные в руководстве: «Методы исследования пищевых продуктов» (Киев, 1963, ред. проф. А.И. Бураштейн). Концентрацию ДВ в препаративных формах, а также его содержания в жировой ткани и молоке животных определяли по методике, разработанной Ш.Я. Гилязетдиновым, Р.М. Шагмуратовым, Р.Н. Файрупиным и Б.П. Струниным (1996).

Полученные результаты проведенных исследований подвергали биометрической обработке методом вариационной статистики по методике А.Т.Усович, П.Т. Лебедева, (1970) с последующим определением достоверности по таблице Стьюдента.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Мониторинг эпизоотической ситуации по некоторым важнейшим паразитозам животных (крупного рогатого скота, овец, свиней, собак) на Кубани

Обобщение и анализ результатов паразитологических исследований, проведенных в течение ряда лет в хозяйствах северо-западного региона Кавказа, показали значительное распространение среди основных видов млекопитающих животных паразитарных заболеваний, в особенности, гельминтозов.

Так, средняя экстенсивность (ЭИ) фасциолезом крупного рогатого скота составляет 37,9%, гиподерматозом – 95,9% с интенсивностью (ИИ) – 10,8-11,8 оводовых желваков или свищевых капсул на одно животное, сифункулятозом – 62,1%. Овцы инвазированы фасциолами до 18,4%, причем, данная инвазия нередко протекает в острой или подострой формах, вызывающих до 0,5% падежа, 13,4% аборт у глубоко-сукных овцематок и до 4,0% отхода животных приходится на вынужденный убой, диктиокаулами – 39,8, мониезиями – 17,5%, дикроцелиями – 66,6%, трихоцефалюсами (власоглавами) – 25,8. Зараженность свиней аскаридами зарегистрирована на уровне – 26,7%, трихоцефалюсами – 25,2%, эзофагостоматами – 38,7%. Домашние собаки заражены в 27,8% случаях токсокарозом, в 15,3% – трихоцефалезом и в 19,9% – дипилидиозом. Отмечено, что молодые собаки в возрасте до года преимущественно поражены гельминтозной инвазией до 65,2%.

Полученные данные мониторинговых исследований следует учитывать и использовать для корректирования в процессе разработки и осуществления региональных планов противоэпизоотических противопаразитарных мероприятий.

3.2. Препарат медиатрин: физико-химическая характеристика, фармакодинамика, токсические и противопаразитарные свойства

Препарат медиатрин сконструирован в начале 90-ых годов прошлого столетия группой ученых-химиков в ООО «Поливит» (г. Уфа).

Медиатрин – торговое (коммерческое) название препарата, представляющего собой смесь гликозидов и продуктов их гидролиза.

Препарат внешне представляет собой прозрачный желтоватого цвета стерильный вводно-гликольный раствор со слабым специфическим запахом, содержащий 2,0% действующего вещества.

Изучение острой токсичности 2%-го раствора медиатрина проводили на белых крысах. С этой целью отобрано шесть групп лабораторных белых крыс по пять голов в каждой со средней живой массой 180-200 г.

Стерильный 2%-й раствор медиатрина вводили крысам подкожно, однократно в дозах: животным первой группы – 4600 мг/кг массы тела, второй – 4800 мг/кг, третьей – 5000 мг/кг, четвертой – 5200 мг/кг, пятой – 5400 мг/кг, крысы шестой группы препарат не получали они являлись контрольными.

В первые сутки из третьей подопытной группы погибла одна крыса, получившая препарат в дозе 5000 мг/кг массы тела или 1000 мг на голову. Процент смертельных исходов по данной группе составил – 20. По четвертой и пятой подопытным группам животных, которым задавали медиатрин в дозах: 5200 мг/кг и 5400 мг/кг массы тела или 1040 мг и 1080 мг на крысу паю три (60%) и пять (100%) соответственно.

В контрольной группе все животные остались живы в течение всего периода наблюдений.

МПД препарата для крыс составила 4800 мг/кг живой массы или 950 мг/голову; ЛД₅₀ медиатрина по расчетным данным составила 5001,16 мг/кг, а ЛД₁₀₀ – 5400 мг/кг массы тела или 1080 мг/голову. В соответствии ГОСТом 12.1.007.76: ЛД₅₀ медиатрина для крыс > 5000 мг/кг или > 1000 мг/гол. препарат может быть отнесен к IV классу опасности.

В целях изучения хронической токсичности 2%-го раствора медиатрина поставлен опыт на 15 лабораторных белых крысах средней живой массой 170-180 г, которых разделили на три группы: две подопытные и одну контрольную по пять крыс в каждой. Животным первой подопытной группы вводили медиатрин подкожно в дозе 0,4 мг/кг массы тела, второй – в дозе 1,2 мг/кг живой массы в течение 21 дня. Крысы третьей группы препарат не получали. Они являлись контрольными. При этом (периодически через 14 и 21 день) производили учет динамики изменения показателей массы тела животных, морфобиохимического статуса крови, а также динамику изменения показателей массы внутренних паренхиматозных органов и желудочно-кишечного тракта.

Установлено, что средний прирост массы тела крыс из первой подопытной группы, которым вводили медиатрин подкожно из расчета 0,4 мг/кг живой массы через 14 дней увеличился на 12%, через 21 день на 20,9% относительно фоновых значений; на 16,5% и 15,6% относительно животных кон-

трольной группы. Изменение прироста массы тела крыс в сторону его повышения отмечали и среди животных второй подопытной группы, которым инъецировали медиатрин подкожно в дозе 1,2 мг/кг живой массы. Средний прирост массы тела крыс по этой группе составил на 11,6% и 16,3% больше по сравнению с фоновыми значениями; на 13,9% и 9,2% выше по сравнению с животными контрольной группы.

Учет изменения показателей крови крыс, получавших медиатрин в виде инъекций в течение 21 дня в дозах 0,4 и 1,2 мг/кг массы тела показал, что в целом существенных изменений количественных и качественных показателей состава крови как среди подопытных, так и контрольных животных отмечено не было. Зарегистрированы достоверные изменения (при $P < 0,05$) по отношению к контрольной группе лишь содержание гемоглобина: $113,6 \pm 1,12$ г/л и $122,6 \pm 1,57$ г/л в опытных группах относительно контрольной $118,80 \pm 0,72$ г/л; эритроцитов: (10^{12} /л) $7,39 \pm 0,51$ и $8,12 \pm 0,35$ по сравнению с контролем – $6,80 \pm 0,25$, а также палочкоядерных нейтрофилов соответственно: 1,71±1,18 и 2,30±0,23 процента в сравнении со средними значениями по контрольной группе животных 1,2±0,06 процента. У крыс, получавших высокую дозу медиатрина достоверно ($P < 0,05$) было понижено содержание глюкозы на 20,3%, что может быть связано с функциональной напряженностью сердечной мышцы и поджелудочной железы.

Анализ показателей абсолютной массы тела и внутренних органов у крыс, которым вводили медиатрин, свидетельствует о том, что препарат не обладает выборочным или специфическим действием на какие-либо органы. Вместе с тем масса печени и сердца у животных, получавших высокую дозу препарата, была несколько больше, чем у интактных крыс и крыс, обработанных терапевтической дозой препарата.

Так, средняя масса сердца крыс из подопытных групп была на 10,1% и 15,7% выше относительно средних показателей массы сердца из контрольной группы животных и на 14,1% и 24,5% соответственно выше средние показатели, характеризующие массу печени в группах подопытных животных по сравнению с контрольными. Таким образом, длительное применение медиатрина в терапевтической и трехкратно превышающей ее дозах не оказывает резко выраженного токсического действия на организм белых крыс.

Хроническую токсичность медиатрина изучали в опыте на 15 интактных телятах 15-дневного возраста из которых было сформировано три группы по пять животных (две подопытные и одна контрольная).

Телятам первой подопытной группы вводили медиатрин в дозе 0,4 мг/кг массы тела (по ДВ), второй – 1,2 мг/кг, телята третьей группы являлись контрольными. Препарат назначали в течение 21 дня подряд.

В результате была подтверждена безвредность медиатрина при длительном его применении. Подопытные животные в процессе эксперимента не заболели, у них был удовлетворительный аппетит, все они были подвижны и активны. Примечательно, что у телят, которым вводили медиатрин, достоверно изменялись в сторону повышения показатели содержания гемоглобина

и количество эритроцитов на 9,2%, 13,2% и 6,5%, 9,5% соответственно относительно животных контрольной группы.

В то же время следует отметить, что инъектирование повышенного количества медиатрина (1,2 мг/кг) в течение трех недель ведет к некоторым дистрофическим изменениям в миокарде и в гепатобилиарной системе. О чем в определенной степени свидетельствуют повышение активности аспартат-аминотрансферазы и количества в крови мочевины по сравнению с контролем на 14,1% и 11,9% соответственно.

Местнораздражающее свойство 2%-го раствора медитрина изучали посредством постановки конъюнктивальной пробы на трех кроликах средней массой 2,5 кг, которым вводили препарат под нижнее веко глаза в количестве двух капель; в другой глаз (контрольный) вводили две капли дистиллированной воды (плацебо). Реакцию слизистой учитывали через 0,5, 1, 3, 6, 12 и 24 часа после введения (покраснение, гиперемия, слезотечение). Данные наблюдений свидетельствуют о том, что существенных изменений в состоянии конъюнктивы под воздействием медиатрина в сравнении с контролем зарегистрировано не было.

Проведенными исследованиями, касающимися изучения динамики показателей содержания медиатрина в молоке лактирующих коров, и в жировой ткани овец после инъекции его животным в рекомендуемой терапевтической дозе, и даже в два раза превышающей ее, - наивысшая концентрация медиатрина в молоке при подкожном введении коровам в дозе 1 мл/25 кг (0,4 мг/кг по ДВ) массы тела животного однократно регистрируется на третий день после инъекции и составляет 43,2 нг/мл, к седьмому дню - 4,7 нг/мл, а к 14 дню - не представляется возможным выявить остаточное количество препарата существующими методами высокоэффективной жидкостной хроматографии. В жировой ткани у овец наибольшая концентрация медиатрина установлена на седьмой день после инъекции животным в дозе 0,5 мл/25 кг массы тела на уровне 96,1 нг/г, а на 14 день - лишь 4 нг/г, то есть почти на уровне ниже достоверной чувствительности метода анализа.

Значительное количество опытных исследований было проведено с целью изучения биологической активности и определения противопаразитарной эффективности медиатрина при различных паразитозах животных. В начале *in vitro* провели испытание антгельминтных свойств 1%-ых растворов медитрина и ивомека через обездвижимость и последующую гибель диктиокаула через $60,0 \pm 1,09$ сек., свиных аскарид - $190,0 \pm 1,52$ сек.; дождевых червей - $150,0 \pm 1,18$ сек. Ивомек вызывает паралич у этих же видов червей через $30,0 \pm 0,91$; $60,0 \pm 1,19$ и $70,0 \pm 1,34$ сек. Соответственно, то есть обладает в 2 раза большим паралитическим эффектом. В дальнейших экспериментальных исследованиях мы использовали препарат медиатрин 2%-ой концентрации.

В серии опытов, проведенных на спонтанно инвазированных различными видами эндо- и эктопаразитов животных установлено: эффективность ранней химиотерапии гиподерматоза крупного рогатого скота с применением медиатрина в дозе 1 мл на 50 кг массы тела животного в виде однократной

подкожной инъекции составила ЭЭ – 92,0%, ИЭ – 97,4%, базовый противопаразитарный препарат аверсект-2 при всех прочих равных условиях проявил эффективность равную: ЭЭ – 98,0%, ИЭ – 99,0%. Экстенсэффективность 2%-го и 1%-го растворов медиатрина, примененного при спонтанном телезиозе коров в виде инстилляций препарата в конъюнктивальную полость в дозе 0,5 мл на один глаз, однократно составила соответственно 100,0% и 90,0%.

Сравнительно высокая эффективность медиатрина: ЭЭ – 93,3%, аверсекта-2 – ЭЭ – 98,6% получена при обработке коров против широко распространенного среди сельскохозяйственных энтомоза – гематопиноза, вызванного *Haematopinus eurysternus* в дозе 1 мл на 50 кг массы тела животного подкожно двукратно с промежутками между обработками в восемь дней. Кроме того испытываемый препарат медиатрин проявил довольно высокую биологическую активность и против других видов возбудителей паразитозов сельскохозяйственных животных: свиней, овец; домашних плотоядных – собак. Так, как показали проведенные исследования, экстенс- и интенсэффективность медиатрина при спонтанном аскариозе свиней, введенного животным в дозе 1 мл/ 33 кг массы тела подкожно, однократно составила 90,0 и 98,5 процентов соответственно против 100%-ой эффективности, которую проявил ивомек, используемый в опыте в качестве базисного препарата; экстенсэффективность медиатрина при двукратном подкожном введении в дозе 1 мл на овцу при диктиокаулезе составила 100,0%, стронгилятозах желудочно-кишечного тракта – 89,5% и абсолютно не эффективным оказался при трематодозах: фасциолезе и дикроцелиозе – ЭЭ = 0%. Медиатрин при однократном подкожном методе введения собакам в дозе 0,2 мл/ 10 кг массы тела обеспечил элиминацию токсокар из организма собак на 91,2% при ЭЭ равной 88,9%, ивермек при спонтанной токсокарозной инвазии в той же дозе, кратности и способе введения проявил ЭЭ равную 96,0% и ИЭ – 93,8%.

3.3. Синтез, химическая характеристика, токсичность и антгельминтная активность соединений, производных пиридонов-2

Лабораторией органического синтеза Краснодарского государственного технологического университета успешно осуществлен химический синтез целого ряда принципиально новых химических соединений, производных пиридонов-2 и характеризующихся определенным составом химических веществ, то есть брутто-формулой, а также точкой (температурой) плавления и процентным выходом чистого соединения: 1. $C_8H_9N_2ClO_6$ (4-метил-3,8-диазабицикло[4.3.0]нона-1(6),4-диен-2,9-дион перхлорат), 220-223°C, 93%; 2. $C_9H_{11}N_2ClO_6$ (3,4-диметил-3,8-диазабицикло [4.3.0] наона-1(6),4-диен-2,9-дион перхлорат), 3. $C_{15}H_{17}N_2ClO_6$ (3-бензил-4-метил-3,8-диазабицикло [4.3.0]нона-1(6),4-диен-2,9-дион перхлорат), 236-239°C, 69%; 4. $C_{12}H_{17}N_2ClO_6$ (8-бутил-4-метил-3,8-диазабицикло [4.3.0] наона-1(6), 4-дисн-2,9-дион перхлорат), 246-249°C, 92%; 5. $C_{12}H_{18}N_2O_3$ (6- метил – 4 – гидроксиметил -3 -бутиламинокарбонил- 2 (1H)-пиридон), 181-182°C, 73%; 6. $C_8H_8N_2O_2$ (гидрат 4-метил-3,8-диазабицикло [4.3.0] наона-1(6),4-диен-2,9-дионо), 235-237°C,

67%; 7. $C_9H_{10}N_2O_2$ (3,4-диметил-3,8-дизабицикло [4.3.0] нона-1(6),4-диен-2,9-дион), 175-176°C, 70%.

Степень токсичности и антгельминтные свойства синтезированных химических соединений, производных пиридонов-2, изучали на примере 4-метил - 3,8 - дизабицикло [4 3.0] нона -1 (6),4- диен -2,9- дион перхлората ($C_8H_9N_2ClO_6$) условно названного ЕК-1, используя при этом спонтанно и экспериментально инвазированных лабораторных (мышей, крыс) и сельскохозяйственных животных (овец). В процессе опытных исследований установлено, что минимально предельная доза (МПД) данного химического соединения составила 2800 мг/кг, LD_{50} – 3102,66 мг/кг и LD_{100} – 3700 мг/кг. При длительном скормливании (21 день) данного препарата лабораторным белым крысам были отмечены достоверные изменения некоторых показателей состава крови подопытных животных. Так, содержание гемоглобина снизилось на 4,1% относительно животных контрольной группы и составило $114,5 \pm 1,14$ г/л против $119,2 \pm 0,63$ г/л; общее содержание лейкоцитов уменьшилось на 2,7% или $9,06 \pm 0,37 \cdot 10^9$ л против $9,31 \pm 0,61 \cdot 10^9$ л в контроле, но на 29,2% увеличилось содержание палочкоядерных и сегментоядерных на 11,4%. Не было отмечено достоверных изменений и некоторых биохимических показателей сыворотки крови, в частности, общего белка, щелочной фосфатазы, мочевины, глюкозы, относительно аналогичным показателям крови у животных контрольной группы.

Проведенными исследованиями, направленными на изучение противогельминтной активности изучаемого препарата установлено, что интенсивность (ИЭ) данного препарата при искусственном ниппостронгилезе лабораторных мышей составила: в дозе 0,1 г/кг массы тела – 71,9%, при 0,5 г/кг – 90,2%, базисного препарата пилверма в дозе 0,015 г/кг массы тела – 100%. При спонтанном стронгилезе желудочно-кишечного тракта препарат ЕК-1 в разовой дозе 0,05 и 0,1 г/кг живой массы проявил недостаточную эффективность, оказавшуюся равной – 28,6 и 57,1 процентов соответственно. Этот же препарат введенный животным в дозе 0,2 г/кг массы тела однократно проявил вполне удовлетворительную антгельминтную эффективность равную 85,7%. По этому показателю испытываемый препарат согласно рекомендуемой Всемирной ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (ВАПВП) классификации правомерно отнести к третьей по степени антгельминтной эффективности категории: «умеренно эффективные» антгельминтные препараты, проявляющие экстенс- и интенс эффективность равную 80-89% (цитировано по И.А. Архипову, М.Б. Мусаеву, В.Е. Абрамову, 2004).

В процессе проведения испытаний препарата ЕК-1 каких-либо заметных отклонений в поведении у животных после дачи его отмечено не было.

3.4. Терапевтическая эффективность некоторых противопаразитарных препаратов при важнейших гельминтозах овец

В последнее время на внутреннем рынке ветеринарных средств появилось большое количество препаратов с широким спектром противопаразитарного действия, в частности, из группы макроциклических лактонов (цидектин, рустомектин, аверсект, ивермек и др.), производных албендазола (валбазен, альвет и др.), сульфоксиды (окисленный битионил-левацил) и многие другие. Доказано, что на уровень их эффективности влияет множество факторов и один из наиболее существенных – это присущие возбудителям многих паразитозов высокая пластичность, способность к реверсии и выработке геннопередаваемой лекарственной резистентности, что обуславливает необходимость проведения регулярной подтитровки антгельминтных препаратов и своевременной замены одних антгельминтиков на другие более эффективные. С этой целью проведен ряд опытов с использованием значительного количества спонтанно инвазированных разными видами наружных и внутренних паразитов овец. В результате установлено, что экстенсэффективность цидектина при однократном подкожном введении в дозе 1 мл/50 кг массы тела (0,2 мг/кг по ДВ) при диктиокаллезе и стронгилятозах желудочно-кишечного тракта составила 100%, при заболеваниях овец фасциолезом и дикроцелиозом препарат оказался неэффективным; ЭЭ рустомектина в той же дозе, кратности и методе введения составила при диктиокаллезе – 100%, трихоцефалезе – 96,5% и псороптозе – 100%; валбазен-суспензия 2,5%-ной концентрации, введенная зараженным животным перорально однократно в дозе 0,2 мл/кг массы тела животного (5 мг/кг по ДВ) проявила эффективность равную: при диктиокаллезе – 96,7-100%, трихоцефалезе – 86,0-88,4%, мониезиозе – 98%; дикроцелиозе 82,5-86,7%, фасциолезе – 95%. Однако, необходимо отметить, что после проведения дегельминтизации валбазеном-суспензией – 2,5% нередко имели место случаи интоксикации животных с проявлением характерных для нее признаков: саливация, скрежетание зубами, тимпания, шаткая походка, судороги и др. Поэтому перед обработкой следует исключать из рациона все легкобродящие и сочные корма, не подвергать обработке истощенных и больных животных, а также овцематок во время случки и осеменения и в течение первого месяца суягности.

3.5. Краевая эпизоотология, лечебная и экономическая эффективность дегельминтизации коров против фасциолеза

Фасциолез – широко распространенное среди жвачных животных гельминтозное заболевание в особенности в хозяйствах, расположенных в южно-предгорной зоне Краснодарского края. Средняя экстенсинвазированность животных фасциолезом в крас варьирует от 2,7% - 9,5% иногда – 39,8%. Плотность популяций в биотопах пресноводных моллюсков, - промежуточных хозяев фасциол, - достигает 250 экз. в мае и 770 экз. – в августе, а степень инвазированности моллюсков церкариями колеблется от 3-6% летом

до 9-12% осенью. Молодняк, впервые выпешший на пастбище, инвазируется подростками в конце лета, а в массовом количестве — осенью с пиком фасциозной инвазии в декабре — январе, иногда в феврале.

Для фармакотерапии фасциоза коров наряду с другими антгельминтиками испытывали левацид (сульфен, битип-S, сульфоксид или окисленный битионил) в терапевтической дозе 1,5 пиллоли на 100 кг (0,07 г/кг по ДВ) массы тела внутри однократно с экстенсивностью равной 90%.

Экспериментально установлено также влияние дегельминтизации валбазеном коров против фасциоза на молочную продуктивность, выразившееся в увеличении полученного объема молока от обработанной коровы за лактацию в среднем на 720 кг или на сумму более 7,2 тыс.рублей. Кроме того, как известно, на экономическую эффективность противопаразитарных мероприятий существенное влияние оказывают сложившиеся на рынке ветпрепаратов цены на используемые для дегельминтизации животных антгельминтные препараты. Произведенные расчеты показали, что стоимость обработки теленка массой 100 кг, ягненка массой 10 кг и поросят массой 10 кг дектомаксом составила соответственно: 19,64; 1,96 и 2,95 руб.; цидектином — 16,66; 1,67 и 2,50 руб.; ивомеком — 13,92; 1,39 и 2,09 руб.; ивертином — 10,16; 1,02 и 1,52 руб.; повомеком — 7,20; 0,72 и 1,08 руб.; иверсектом — 6,48; 0,65 и 0,97 руб.; аверсектом-2 — 5,52; 0,55 и 0,83 руб.; ивермеком — 5,10; 0,51 и 0,77 руб.; абиктином — 4,80; 0,48 и 0,72 руб. и, наконец, медиатрином — 2,40; 0,24 и 0,36 руб. Стоимость обработки животных против паразитозов медиатрином в 2,0-8,2 раза ниже в сравнении с другими сопоставимыми препаратами.

4. ВЫВОДЫ

1. В хозяйствах южно-предгорной зоны Краснодарского края экстенсивность фасциозом крупного рогатого скота достигает 37,9%, гиподерматозом — 95,9% с интенсивностью — 10,8-11,8 оводовых желваков или свищевых капсул на одно животное, сифункулятозом — 62,1%; овцы инвазированы фасциозом до 18,4%, диктиокаулами — 17,5%, дикроцелиями — 66,6%, трихоцефалозом — 25,8%; зараженность свиней аскаридами зарегистрирована на уровне — 26,7%, трихоцефалозом — 25,2%, эзофагостомозом — 38,7%; домашние собаки заражены в 27,8% случаях токсокарозом, в 15,3% — трихоцефалозом и в 19,9% — дипилидиозом.

2. Сконструирован новый биологически активный препарат медиатрин, представляющий собой смесь гликозидов и продуктов их гидролиза. Внешне препарат представляет прозрачный желтоватого цвета стерильный водно-гликолевый раствор со слабым специфическим запахом, содержащий 2% действующего вещества.

3. Токсичность медиатрина характеризуется следующими параметрами: показатель общей токсичности LD_{50} для лабораторных белых крыс составил 5001,16 мг/кг, а LD_{100} — 5400 мг/кг массы тела или 1080 мг/гол. Длительное, в течение 21 дня парентеральное применение препарата в дозе, трехкратно превышающей рекомендуемую терапевтическую (0,4 мг/кг), не оказывало выраженного токсического действия и не вызывало существенных

изменений физиологических показателей у лабораторных и сельскохозяйственных животных. В соответствии ГОСТом 12.1.007.76: ЛД₅₀ медиатрина для крыс > 5000 мг/кг или > 1000 мг/гол препарат может быть отнесен к IV классу опасности.

4. Установлено, что наивысшая концентрация препарата регистрируется в молоке коров на третий день после введения и составляет 43,2 нг/мл, к седьмому дню – 4,7 нг/мл, а к 14 дню – не удается выявить даже следов препарата. В жировой ткани у овец наибольшая концентрация медиатрина зарегистрирована на седьмой день после инъекции его животным в дозе 0,5 мл / 25 кг массы тела на уровне 96,1 нг/г, а на 14 день – лишь 4 нг/г, то есть почти на уровне ниже достоверной чувствительности метода анализа.

5. Эффективность ранней химиотерапии гиподерматоза крупного рогатого скота с использованием медиатрина в дозе 1 мл / 50 кг масса тела животного путем однократной подкожной инъекции составила: ЭЭ – 92%, ИЭ – 97,4%; при телязиозе коров – ЭЭ – 100%; при гематопинозе, вызванном *H. eurysternus*, в дозе 1 мл/50 кг живой массы подкожно двухкратно, экстенсэффективность медиатрина составила – 93,3%; экстенс- и интенсэффективность при спонтанном аскариозе свиней, введенного животным в дозе 1 мл / 33 кг массы тела подкожно, однократно составила 90,0 и 98,5 процентов соответственно; экстенсэффективность медиатрина при подкожном методе введения в дозе 1 мл на овцу при диктиокаулезе составила 100%, стронгилятозах желудочно-кишечного тракта ЭЭ – 89,5% и абсолютно не эффективным оказался при трематодозах: фасциолезе и дикроцелиозе (ЭЭ – 0%) и, наконец, препарат медиатрин при однократном подкожном введении инвазированным токсокарами собакам в дозе 0,2 мл / 10 кг массы тела вызывает элиминацию гельминтов из организма животных до 91,2%.

6. Проведено экспериментальное изучение токсичности и антгельминтной активности раннее не описанных в научной литературе перхлоратов, в частности, 4-метил-3,8-дизабицикло-[4.3.0]нона – 1 (6), 4-дисн-2,9-дионов, состав которого выражается эмпирической формулой: $C_8H_9N_2ClO_6$. Химические соединения, производные пиридонов-2, характеризуются определенным составом химических веществ, то есть бруттоформулой, точкой (температурой) плавления и процентным показателем выхода чистого соединения.

7. Минимально предельная доза (МПД) химического соединения ($C_8H_9N_2ClO_6$), условно названного ЕК-1, составила 2800 мг/кг, ЛД₅₀ – 3102,66 мг/кг и ЛД₁₀₀ – 3700 мг/кг. Длительное (21 день) скормливание препарата лабораторным белым крысам в суточной дозе 0,2 г/кг массы тела не оказывало выраженного токсического действия и не вызывало значительных изменений физиологических показателей у лабораторных животных.

8. Интенсэффективность (ИЭ) данного препарата при экспериментальном гипостронгилезе белых лабораторных мышей составила: в дозе 0,1 г/кг массы тела – 71,9%, при 0,5 г/кг – 90,1%; базисного препарата нилверма в дозе 0,015 г/кг живой массы ИЭ оказалась равной 100,0%. Препарат ЕК-1 при стронгилятозах желудочно-кишечного тракта овец, введенный животным

в дозе 0,2 г/кг массы тела однократно, внутрь проявил вполне удовлетворительную антгельминтную эффективность равную 85,7%. По этому показателю испытываемый препарат в соответствии с рекомендуемой Всемирной ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии (ВАПВИ) классификацией правомерно отнести к третьей по степени антгельминтной эффективности категории: «умеренно эффективные» антгельминтные препараты.

9. Экстенсивность цидектина при однократном подкожном введении в дозе 1 мл/50 кг массы тела (0,2 мг/кг по ДВ) при диктиокаулезе и стронгилятозах желудочно-кишечного тракта составила 100%, при трематодозах препарат оказался не эффективным; ЭЭ рустомектина в той же дозе, кратности и методе введения составила при диктиокаулезе – 100%, трихоцефалезе – 96,5% и псороптозе – 100%; валбазен – суспензия 2,5%, введенная инвазированным животным перорально однократно в дозе 5 мг/кг по ДВ, проявила эффективность равную: при диктиокаулезе – 96,7% - 100%, трихоцефалезе – 86,0%-88,4%, мониезиозе – 98%, дикроцелиозе – 82,5%-86,7% и фасциолезе – 95%.

10. Выявлено, что фасциолез жвачных животных характеризуется сезонностью проявления. Так, молодняк, впервые выпешший на пастбище инвазируется адоласкарями в конце лета, а массово – осенью с пиком проявления фасциолезной инвазии в декабре – январе; животные старших возрастных групп в неблагополучных пунктах заражены в течение всего года, а наивысшая экстенсивность фасциолезной инвазии регистрируется в декабре – феврале.

11. Экспериментально установлено, что левацид (сульфен, сульфоксид или окисленный битионол) проявил в инструктивной дозе: 1,5 пиллоли на 100 кг (0,07 г/кг ДВ) при спонтанном фасциолезе к.р.с. ЭЭ – 90,0%; отмечена хорошая переносимость его животными. Однократная дегельминтизация коров валбазеном против фасциолеза обеспечивает за период лактации получение дополнительной молочной продукции на сумму в 7,2 тыс.рублей.

12. Проведенный сравнительный анализ стоимости обработки сельскохозяйственных животных против паразитозов десятью наиболее широко используемыми в настоящее время противопаразитарными препаратами – аналогами показал, что применение в этих целях медиатрина обходится хозяйствам в 2,0-8,2 раза дешевле, чем использование других аналогичных лечебных средств.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

В процессе выполнения настоящей работы были разработаны и внедрены:

1. «Временное наставление по применению медиатрина при паразитарных болезнях животных (в порядке широкого производственного испытания в 1996-1998 гг.). Утверждено Департаментом ветеринарии МСХ и П РФ № 13-4-2/620 от 05.06.96 г.

2. «Комплексная система мероприятий по борьбе и профилактике паразитарных болезней животных и птиц в Краснодарском крае». Рекомендации. Рассмотрены и одобрены на заседании секции ветеринарии НТС Департамента сельского хозяйства и продовольствия администрации Краснодарского края; Отделения ветеринарной медицины РАСХН «Инвазионные болезни животных» (Пр. № 1 от 20.01.03 г. и Пр. № 4 от 09.12.03 г.) и утверждены Первым заместителем главы администрации Краснодарского края 12.05.2003 г.

3. «Об усилении мер борьбы и профилактики важнейших гельминтозов овец в Краснодарском крае». Циркулярно-методические указания, утвержденные отделом ветеринарии Департамента сельского хозяйства Краснодарского края 30.05.94 г. за № 18-20.

4. «Комплексный план мероприятий по предупреждению заболеваний людей и сельскохозяйственных животных гельминтозами в Краснодарском крае на 2003-2005 годы». Утвержден Первым заместителем Главы администрации Краснодарского края (09.06.03 г.).

5. Исходя из региональных особенностей эпизоотологии фасциолеза, рекомендуются следующие оптимальные сроки проведения профилактических дегельминтизаций жвачных животных в неблагополучных по данному гельминтозу хозяйствах Кубани: первая – перед постановкой на стойловое содержание (ноябрь, декабрь); вторая – через 2,5-3 мес. после постановки животных на стойло с учетом сроков отела и ягнения; преимагинальная – в конце лета – осенью (август, сентябрь); шире применять для этого наряду с другими фасциолецидами еще и левацид, и валбазен - эмульсию.

6. Для лечения и профилактики паразитозов животных следует шире использовать препараты широкого противопаразитарного действия, в частности, медиатрин, а также из группы макроциклических лактонов (цидектин, рустомектин, аверсект-2, ивермек и др.), производные бензимидазолов (валбазен, альбендазол и др.).

СПИСОК

работ, опубликованных по теме диссертации

1. Сапунов А.Я. О вспышке смешанного заболевания овец фасциолезом и анаэробной энтеротоксемией / А.Я. Сапунов, А.И. Шаповалов, Л.Н. Шипкова // Матер.докл. Всероссийской научн.конф.: «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии», 24-25 сентября 1997 г. – М., 1997. – с. 134-136.

2. Сапунов А.Я, Фасциолез жвачных на Кубани / А.Я. Сапунов, А.И. Шаповалов, Ю.И. Щербаха, М.И. Звержановский, А.Е. Штанько // Труды факультета вет.медицины КубГАУ, № 359(387), г. Краснодар, 1999. – с. 79-83.

3. Сапунов А.Я. Сравнительная эффективность ивермека при гельминтозах поросят /А.Я. Сапунов, В.А. Сидоркин, А.И. Шаповалов, В.Н. Ски-

ра, Ю.С. Дроздов // Матер.научн.практич.конф., посвященной 55-летию ГУ КНИВС, 13-15 мая 2001 г. – г. Краснодар, 2001, т. 1. – с. 220-222.

4. Сапунов А.Я. Вредоносность гельминтов и антгельминтная эффективность противопаразитарных препаратов в условиях северо-западного региона Кавказа / А.Я. Сапунов, В.Н. Шевкопляс, А.И. Шаповалов, В.Н. Федотов, Л.П. Головкина // ж. Вестник ветеринарии, № 22(1) 2002 г. – Ставрополь, с. 44-51.

5. Шаповалов А.И. Экономический ущерб при гельминтозах сельскохозяйственных и терапевтическая эффективность медиатрина при некоторых из них / А.И. Шаповалов, А.Я. Сапунов, Б.П. Струнин // «Актуальные вопросы теоретической и практической паразитологии». Материалы международной научно-практической конф., посвященной 100-летию заслуженного деятеля науки РСФСР, доктора вет.наук, профессора А.Н. Каденацки; одобрено ученым советом ИВМОМГАУ; - Омск, 2004, с. 253-255.

6. Шаповалов А.И. Дегельминтизация свиней при микст-инвазии / А.И. Шаповалов, А.Я. Сапунов // «Актуальные проблемы производства свинины в Российской Федерации». Мат.Всерос.научно-практической конференции и XIII межвузовского координационного совета «Свинина», пос.Персиановский, 2004. – с. 155-156.

7. Шаповалов А.И. Распространение микст-инвазии у свиней в хозяйствах северо-западного региона Кавказа /А.И. Шаповалов, А.Я. Сапунов, М.М. Антонов // Сб.материалов Международной научно-практической конф. по проблемам ветсанитарии, зоогигиены, экологии, вет. экспертизе, инф. и инваз.болезням с/х животных; 7-9 октября 2004 г. - Чебоксары, ФГОУ ВПО «Чувашская гос. с/х академия» 2004. – с. 127-130.

8. Шаповалов А.И. Медиатрин – новый противопаразитарный препарат / А.И. Шаповалов, А.Я. Сапунов, Б.П. Струнин, В.А. Антипов // Инф.листок Краснодарского ЦНТИ № 60-04, г. Краснодар, 2004 г – 2 с.

9. Шаповалов А.И. Химические соединения, производные пиридонов-2 – перспективные противогельминтные средства / А.И. Шаповалов, А.Я. Сапунов, Е.А. Кайгородова // Инф.листок Краснодарского ЦНТИ № 61-04, г. Краснодар, 2004 г. – 2 с.

Подписано в печать 19.10.2005. Формат 60х84/16.

Печ. л. 1 Тираж 100. Заказ № 613

Кубанский государственный аграрный университет
350044, г. Краснодар, ул. Калинина, 13

21147

РНБ Русский фонд

2006-4

22590