

САФИУЛЛИН РАДМИР РИНАТОВИЧ

Фармако-токсикологическая характеристика и терапевтическая эффективность комплексного препарата на основе ивермектина и клозантела при паразитарных болезнях крупного рогатого скота

16.00.04 – ветеринарная фармакология с токсикологией

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

Москва - 2003

Работа выполнена в отделе химиотерапевтических препаратов Федерального государственного учреждения Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ФГУ ВГНКИ)

Научный руководитель:

доктор ветеринарных наук, профессор **Абрамов В. Е.**

Официальные оппоненты:

доктор ветеринарных наук, профессор **Преображенский С.Н.;**

доктор ветеринарных наук, профессор **Лайпанов Б.К.**

Ведущая организация – Всероссийский научно-исследовательский институт гельминтологии имени К.И.Скрябина (ВИГИС)

Защита состоится 25 декабря 2003 г. в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.011.01 в ФГУ Всероссийском государственном Центре качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов (ФГУ ВГНКИ) по адресу: Россия, 123022, г.Москва, Звенигородское шоссе, д.5

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ Всероссийского государственного Центра качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов.

Автореферат разослан " ____ " _____ 2003 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат ветеринарных наук, доцент,
Заслуженный ветеринарный врач РФ

Козырев Ю.А.

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. Паразитарные болезни крупного рогатого скота представляют серьёзную проблему для интенсивного развития скотоводства, особенно в хозяйствах с большой концентрацией поголовья. Это связано с широким распространением гельминтозов крупного рогатого скота у нас в стране и за рубежом, среди которых основное значение имеют фасциолёз, нематодозы желудочно-кишечного тракта (остертагиоз, нематодироз, гемонхоз, эзофагостомоз и другие) и легких (диктиокаулез), а также арахно-энтомозы – псороптоз и гиподерматоз. Ущерб от паразитарных болезней связан с гибелью животных, снижением их продуктивности и ухудшением качества животноводческой продукции (Н.В.Демидов, 1965, 1987; А.А.Непоклонов, 1972; А.М.Сазанов с соавт., 1991; Р.Т.Сафиуллин, 1997 и др.)

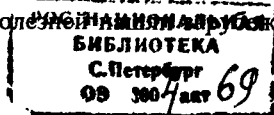
В связи с этим отечественные и зарубежные учёные уделяют значительное внимание разработке новых противопаразитарных препаратов, эффективных в отношении различных групп паразитов (С.В. Берёзкина, 1986; П.П. Диденко; 1993, Т.С. Новик с соавт., 1997; А.С. Пушкарёв, 1998; В.Е. Абрамов, 2000; G. W. Benz, 1978; N. Dzakula et al., 1984; P. Juris et. al, 1990; J. Corba et. al., 1993 и др.).

Своевременное и эффективное проведение лечебных и профилактических мероприятий по борьбе с паразитарными болезнями способствует сохранению поголовья животных и повышению их продуктивности (Д.И. Панасюк, 1978; Р.А. Радионов, 1980; В.В. Филипов, Э.Х. Даугалиева, 1984; Ю.Ф. Петров, 1988; С.А. Сулейманов, 1993 и др.).

Среди инвазий у крупного рогатого скота, как правило, отмечаются смешанные (ассоциативные) паразитарные болезни, вызванные одновременно нематодами, трематодами, клещами и насекомыми.

По данным Департамента ветеринарии МСХ РФ в 1980-1995 гг. среди всех паразитарных болезней крупного рогатого скота смешанные инвазии составили более 46%, в то время как моноинвазии – от 3% до 21%.

Успех борьбы с паразитогами зависит от наличия высокоэффективных и малотоксичных препаратов. Наиболее широкое практическое применение для лечения этой группы болезней находят препараты



ные и отечественные лекарственные средства из групп макроциклических лактонов (W.C.Campbell, M.H.Fisher et al., 1983; W.C.Campbell, 1989; 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) и бензимидазолов (И.А. Архипов, 1996, В.Е. Абрамов с соавт., 1999 и др.), удельный вес которых среди всех противопаразитарных препаратов достигает 70%.

В то же время препараты вышеперечисленных химических групп, как правило, обладают узким спектром действия и не обеспечивают освобождение животного от всех видов паразитов, а использование нескольких препаратов, активных против различных экто- и эндопаразитов, приводит к большим материальным и трудовым затратам.

Учитывая это, одним из перспективных направлений в создании новых противопаразитарных препаратов является разработка комплексных лекарственных средств, представляющих собой композицию двух и более активных веществ, эффективных одновременно против нематод, трематод, клещей и насекомых.

Применение комплексных препаратов позволяет уменьшить курсовую дозу каждого действующего вещества, входящего в состав лекарственного средства, снизить вероятность возникновения побочных реакций организма животного и одновременно повысить эффективность их применения. Кроме того, при одновременном использовании противопаразитарных соединений с разным механизмом действия замедляется возникновение резистентности паразитов к препарату.

Цель и задачи исследований. Цель настоящих исследований состояла в оценке фармако-токсикологических и противопаразитарных свойств нового комплексного препарата на основе ивермектина и клозантела для лечения паразитарных заболеваний крупного рогатого скота.

В задачи исследований входило:

- изучить острую, субхроническую токсичность и кумулятивные свойства препарата на лабораторных животных;
- изучить эмбриотоксические и тератогенные свойства препарата на лабораторных животных;

- изучить влияние препарата в высоких дозах на физиологический статус крупного рогатого скота;
- изучить сроки выведения остаточных количеств ивермектина и клозантела из организма крупного рогатого скота после применения комплексного препарата;
- изучить терапевтическую эффективность комплексного препарата при паразитарных болезнях крупного рогатого скота.

Научная новизна. Впервые разработан отечественный комплексный противопаразитарный инъекционный препарат на основе ивермектина и клозантела, проведена оценка его фармако-токсикологических свойств и противопаразитарной эффективности при полиинвазиях у крупного рогатого скота.

Практическое значение работы. Для ветеринарной практики предложен комплексный противопаразитарный препарат широкого спектра действия, обладающий высокой эффективностью при полиинвазиях крупного рогатого скота.

Отработаны оптимальная доза и схема применения препарата при ассоциированных инвазиях у крупного рогатого скота.

Установлен срок возможного убоя крупного рогатого скота на мясо после применения комплексного препарата.

Разработана, согласована и утверждена Департаментом ветеринарии Минсельхоза России нормативная документация:

- технические условия на опытную партию и временное наставление по применению сантомектина;

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы доложены на научно-практических конференциях: “Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями”, ВИГИС, Москва (2002-2003) и “60-летие ФВМ Ульяновской ГСХА”, Ульяновск (2003).

Положения, выносимые на защиту:

- результаты изучения фармако-токсикологических свойств комплексного противопаразитарного препарата на основе ивермектина и клозантела;

- результаты изучения динамики выведения остаточных количеств ивермектина и клозантела из организма крупного рогатого скота после применения комплексного препарата;

- результаты изучения терапевтической эффективности комплексного препарата при полиинвазиях крупного рогатого скота.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано пять работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, иллюстрирована 47 таблицами. Работа состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, собственных исследований, обсуждения результатов исследований, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Список литературы включает 166 источников, в том числе 73 иностранных.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы

Экспериментальная часть работы выполнена в период с 1999 по 2003 гг. в отделе химиотерапевтических препаратов Федерального государственного учреждения «Всероссийский государственный центр качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов».

В опытах использовали 177 беспородных белых мышей, 135 беспородных белых крыс, 12 телят, 435 коров. Кроме того, исследовано 1570 плодов крыс, 320 проб крови, 650 соскобов кожи, 160 образцов органов и ткани. Наряду с фармако-токсикологическими исследованиями нами в общей сложности проведено исследований: 640 общеклинических, 1316 гельминтокопроскопических, 320 гематологических.

Острую токсичность комплексного препарата определяли на 132 белых мышах. Животные были разделены на группы, которым препарат вводили внутрижелудочно и подкожно в различных дозах (от 0,11 мл/кг до 2,92 мл/кг) В течение 14 дней после введения препарата учитывали время наступления гибели мышей и рассчитывали токсикологические параметры по методу и Личфилда и Уилкоксона в модификации З.Рота (М.Л. Беленький, 1963). Оценку степени опасно-

сти комплексного препарата проводили в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Субхроническую токсичность комплексного препарата изучали по методу R.K. Lim et. al. (1961) на 45 белых беспородных мышах массой 18-20 г. Препарат вводили внутрижелудочно и подкожно. Коэффициент кумуляции вычисляли по формуле Ю.С. Когана и В.В. Станкевича (1964).

Изучение эмбриотоксического и тератогенного действия препарата проводили на 135 беременных белых беспородных крысах, которых разделили на 3 группы. Опытным животным препарат вводили подкожно в двукратной терапевтической дозе (5 мг/кг) в период до имплантации (первая группа) и органогенеза (вторая группа). Животным контрольной группы ежедневно в течение беременности вводили дистиллированную воду в объеме 0,5 мл ("Методические рекомендации по доклиническому изучению репродуктивной токсичности фармакологических средств" Минздрав России, 1997 г.).

Во время эксперимента вели наблюдение за физиологическим состоянием и поведением самок, раз в неделю животных взвешивали для выявления возможного токсического действия изучаемого препарата. На 20 день беременности опытных и контрольных животных убивали. Подсчитывали количество резорбций жёлтых тел, живых и мёртвых плодов, осматривали и взвешивали плоды и плаценты. Определяли плодоплацентарный коэффициент, предимплантационную, постимплантационную и общую эмбриональную смертность.

Исследования состояния костной системы проводили по методу Даусона, а внутренних органов по методу Вильсона, модифицированному А.П. Дыбаном (1970).

Изучение влияния комплексного препарата в повышенных дозах на организм крупного рогатого скота проводили на 20 коровах швицкой породы в возрасте 2-7 лет, разделенных на 4 равные группы. Коровам первой, второй и третьей групп комплексный препарат вводили парентерально в дозах, соответственно в 4, 6 и 8 раз превышающих терапевтическую. Животные четвертой группы препарат не получали и служили контролем.

Исследование клинического состояния животных, общей гематологической картины, физико-химических и биохимических показателей мочи после применения препарата проводили по общепринятым методикам (Кондрахин с соавт, 1985.).

Изучение сроков выведения остаточных количеств действующих веществ комплексного препарата из органов и тканей животных проводили на 12 бычках черно-пестрой породы массой от 160 до 196 кг. Препарат вводили животным подкожно однократно в область лопатки в дозе 1 мл на 50 кг массы. Через 14, 21, 28 и 35 суток после введения комплексного препарата убивали по 3 телёнка и отбирали образцы органов и тканей для определения в них клозантела и ивермектина.

Изучение сроков выведения остаточных количеств действующих веществ с молоком лактирующих коров после применения комплексного препарата в дозе 1 мл на 50 кг массы животного, проводили на 8 коровах черно-пестрой породы массой 450-500 кг. Пробы молока от каждой коровы отбирали через 3, 7, 10, 14, 17, 21, 28 и 35 суток после введения препарата.

Содержание клозантела и ивермектина определяли в образцах мышечной ткани, почек, сердца, печени, лёгких, сыворотке крови, жире и молоке методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

С этой целью отработали метод определения ивермектина и клозантела в биосубстратах и определяли степень экстракции этих веществ из анализируемых образцов. Метод основан на извлечении ивермектина и клозантела из биосубстратов органическими растворителями, концентрировании с последующим флуоресцентным детектированием полученных комплексов. При анализе ивермектина предварительно получали флуоресцирующие ароматические соединения дигидроавермектина В₁ путём дериватизации.

Изучение эффективности применения комбинации ивермектин+клозантел проводили в сравнении с отдельным использованием ивермектина и клозантела при полиинвазии крупного рогатого скота, спонтанно инвазированного фасциолами, стронгилятами пищеварительного тракта и гиподермами.

Для установления оптимальной дозы комплексного препарата при полиинвазиях были изучены 5 доз препарата (0,25; 0,5; 0,75; 1,0 и 2,0 мл/50 кг массы тела).

Эффективность комплексного инъекционного препарата, содержащего в качестве действующих веществ ивермектин 0,5% и клонзантел 12,5%, изучали в сравнении с ивомеком плюс (фирма Мериал, Франция).

Интенсивность заражения животных гельминтами устанавливали методами последовательных промываний, Фюллеборна, Котельникова-Хренова (1980). Антигельминтную эффективность препаратов оценивали по результатам количественных копроовоскопических исследований с использованием камеры ВИГИС, выборочного убоя, вскрытия и гельминтологического исследования.

Оценку терапевтической эффективности комплексного препарата при гиподерматозе проводили по подсчёту количества оводовых желваков в опытных и контрольных группах.

Данные опытов обрабатывали статистически по методу Стьюдента-Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Изучение острой токсичности и кумулятивных свойств препарата на лабораторных животных

В результате изучения острой токсичности комплексного препарата на основе ивермектина и клонзантела в опытах на белых мышах (табл. 1) установлено, что препарат по степени токсического воздействия на организм животных относится к умеренно опасным веществам (3 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

Табл.1 Результаты изучения острой токсичности комплексного препарата

Показатель	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀	ЛД ₉₄
Доза (мг/кг)	внутрижелудочно		
	239,4	786,6 (433,2-1413)	1667
	подкожно		
	316	475 (364-627)	733

В результате изучения субхронической токсичности комплексного препарата было установлено, что при его многократном подкожном введении 100% гибель животных наступает на 20 день от суммарной дозы 2918,24 мг/кг. При пероральном введении комплексного препарата гибель животных наступает на 25 день опыта от суммарной дозы 5295,62 мг/кг массы животного.

Оценку кумулятивных свойств препарата проводили на основании вычисленного коэффициента кумуляции (отношения LD_{50} , установленной в подостром опыте, к LD_{50} , установленной в остром опыте).

При многократном пероральном введении препарата LD_{50} составила 1784,53 мг/кг и коэффициент кумуляции - 2,2, а при многократном подкожном введении LD_{50} - 1444,25 и коэффициент кумуляции - 3,0, что по классификации Л.И.Медведя позволяет отнести препарат к веществам с выраженным кумулятивным эффектом.

Изучение эмбриотоксических и тератогенных свойств препарата

Анализ результатов изучения тератогенного и эмбриотоксического действия показал, что введение комплексного препарата крысам в двукратной терапевтической дозе ежедневно до имплантации эмбрионов (первая группа) и в период органогенеза (вторая группа) не оказывает отрицательного влияния на течение, продолжительность беременности и развитие плода.

Об этом свидетельствует отсутствие достоверных различий ($P > 0,05$) в предимплантационной гибели эмбрионов в опытных группах (3,9%) и в контрольной группе (4,0%), а также одинаковая постимплантационная гибель в опытных и контрольной группах - 2,6%.

Различия в показателях общей эмбриональной смертности в опытных и контрольной группах были статистически не достоверны ($P > 0,05$) и соответственно составили 6,6 и 6,7%.

Такие показатели, как масса, размеры, число плодов и плодотворный коэффициент в опытных и контрольной группах также не имели статистических различий ($P > 0,05$) и находились в пределах ко-

лебаний физиологической нормы, что свидетельствует об отсутствии эмбриотоксического действия у комплексного препарата.

Плодоплацентарный коэффициент в опытных группах составил 21,61, в контрольной - 21,42, а число резорбированных эмбрионов на одно животное в опытных группах, составило $0,25 \pm 0,02$, в контроле - $0,24 \pm 0,01$.

При визуальном осмотре и микроскопическом исследовании извлечённых из матки плодов внешних и внутренних аномалий не установили.

При микроскопическом исследовании скелета плодов установлено, что применение препарата в различные периоды эмбриогенеза не вызывает нарушений процессов оссификации.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что комплексный препарат в двукратной терапевтической дозе не обладает эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

Изучение влияния повышенных доз комплексного препарата на физиологический статус крупного рогатого скота

Результаты изучения влияния комплексного препарата в дозах, в 4, 6 и 8 раз превышающих терапевтическую, на организм крупного рогатого скота показали, что показатели клинического состояния (температура тела, частота сердечных сокращений и дыхательных движений, руминационная активность) опытных животных в течение всего периода наблюдения находилось в пределах физиологической нормы и не отличалось от контрольной группы ($P > 0,05$).

Гематологические и биохимические показатели крови после однократного введения препарата коровам в дозах в 4, 6 и 8 раз превышающих терапевтическую соответствовали физиологической норме. Таким образом, индекс безопасности комплексного препарата крупного рогатого скота превышает 8, что подтверждает низкую токсичность препарата, установленную в опытах на лабораторных животных.

Изучение сроков выведения остаточных количеств ивермектина и клозантела из органов и тканей крупного рогатого скота и с молоком лактирующих коров после применения комплексного препарата

В результате проведенных исследований было установлено, что ивермектин лучше экстрагируется из сыворотки крови, коэффициент извлечения составил 0,931, затем в порядке убывания идут почки (0,898) и молоко (0,878), мышцы (0,845 и печень (0,838), жир (0,808). Клозантел лучше всего экстрагируется в порядке убывания из сыворотки крови (коэффициент извлечения составил 0,969), мышц (0,912) и почек (0,924), печени (0,908), жира (0,856), молока (0,814). Чувствительность метода для ивермектина составляла 2,5 нг/г; для клозантела - 0,1 мкг/г. Полученные коэффициенты были использованы для расчета содержания ивермектина и клозантела в образцах биосубстратов.

Результаты изучения сроков выведения остаточных количеств ивермектина из организма телят после применения препарата в терапевтической дозе показывают, что ивермектин задерживается в организме до 21 суток (табл. 2). При этом максимальные количества в течении всего периода наблюдения установлены в печени и жире, а наименьшие - в мышечной ткани и легких. При исследовании, через 28 и 35 суток ивермектин в органах и тканях животных не обнаруживали.

В отличие от ивермектина клозантел регистрируется в организме телят более длительное время - до 28 суток (табл. 3). При этом наиболее высокие количества клозантела установлены в сыворотке крови, а наименьшие - в жире и мышцах. Высокие концентрации клозантела в крови связаны с образованием прочных комплексов препарата с белками сыворотки крови, что подтверждает исследование Mohammed-Ali et. al. (1987). Через 35 суток после введения препарата остаточных количеств клозантела во всех исследованных образцах органов и тканей не обнаруживается.

Табл.2 Содержание ивермектина (нг/г или нг/мл) в органах и тканях телят после применения комплексного препарата

Органы и ткани	Срок исследования (сутки)			
	14	21	28	35
Мышца бедренная	3,90±0,51	0,68±0,01	нпо	нпо
Мышца лопатки	6,45±0,46	3,45±0,18	нпо	нпо
Почки	8,74±0,91	1,59±0,04	нпо	нпо
Сердце	9,08±0,37	2,56±0,23	нпо	нпо
Печень	36,39±2,10	5,23±0,24	нпо	нпо
Легкие	2,99±0,38	0,42±0,01	нпо	нпо
Жир	23,40±1,56	4,10±0,47	нпо	нпо
Сыворотка крови	9,76±1,33	1,83±0,05	нпо	нпо

Табл.3 Содержание клостантела (мкг/г или мкг/мл) в органах и тканях телят после применения комплексного препарата

Органы и ткани	Срок исследования (сутки)			
	14	21	28	35
Мышца бедренная	15,44±1,52	нпо	нпо	нпо
Мышца в области места введения	32,26±2,89	13,83±1,06	нпо	нпо
Почки	24,27±1,68	21,40±1,41	3,39±0,02	нпо
Сердце	21,81±1,43	20,95±1,40	0,68±0,01	нпо
Печень	36,36±2,68	24,58±1,58	6,44±0,22	нпо
Легкие	26,71±1,66	22,05±1,01	4,46±0,20	нпо
Жир	1,43±0,04	2,91±0,06	нпо	нпо
Сыворотка крови	55,01±1,90	36,47±2,62	9,09±0,42	нпо

нпо – ниже предела обнаружения

Таким образом, убой крупного рогатого скота на мясо может быть разрешён не ранее, чем через 35 дней после однократного подкожного введения комплексного препарата.

Длительная персистенция ивермектина и клостантела в органах и тканях крупного рогатого скота является благоприятным фактором для профилактики повторной инвазии паразитами и может быть использована в разработке рациональной схемы применения комплексного препарата.

Использование молока в пищевых целях может быть разрешено не ранее, чем через 4 недели после применения комплексного препарата, так как ивермектин и клозантел не обнаруживаются в молоке соответственно через 7 и 28 дней после введения препарата.

Изучение терапевтической эффективности препарата при паразитарных болезнях крупного рогатого скота

Для обоснования целесообразности совместного применения ивермектина и клозантела при полиинвазиях провели опыты на 50 головах крупного рогатого скота. Контрольными группами служили животные, обработанные только ивермектином (10 голов) или только клозантелом (10 голов), а также группа, не подвергавшаяся лечению противопаразитарными препаратами.

В результате исследований было установлено (табл. 4), что при полиинвазиях применение одного ивермектина в рекомендованной терапевтической дозе 0,2 мг/кг эффективно против диктиокаул и гиподерм, но не эффективно против фасциол. Лечение крупного рогатого скота клозантелом в рекомендованной терапевтической дозе 5 мг/кг высокоэффективно против фасциол, достаточно эффективно против гиподерм, но не обеспечивает освобождение животных от диктиокаул.

В то же время совместное применение при полиинвазии в терапевтических дозах ивермектина (0,2 мг/кг) и клозантела (2,5 мг/кг) обеспечивало при фасциолёзно-диктиокаулёзно-гиподерматозной инвазии 100% эффективность. Даже уменьшение дозы ивермектина и клозантела в два раза соответственно до 0,1 и 2,5 мг/кг массы животного было не менее эффективным и также обеспечивало освобождение животных от всех экто- и эндопаразитов, включая трематод.

Полученные данные свидетельствуют о том, что предложенный комплексный препарат обладает широким спектром действия и может применяться при полиинвазиях крупного рогатого скота, а входящие в его состав компоненты оказывают взаимоусиливающее противопаразитарное действие на нематод, трематод и гиподерм.

В целях установления оптимальной терапевтической дозы комплексный препарат был испытан на 50 головах крупного рогатого скота, спонтанно инвазированных фасциолами, стронгилятами желу-

дочно-кишечного тракта и диктиокаулами в дозах 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 2,0 мл на 50 кг массы животного.

В результате исследований было установлено (табл. 5), что применение комплексного препарата в дозах от 0,25 до 0,75 мл на 50 кг массы животного при гельминтозах недостаточно эффективно, так как обеспечивает снижение заражённости животных на 20-80%. Препарат в дозах 0,5 и 0,75 мл на 50 кг массы показал высокий терапевтический эффект при гиподерматозе.

Однократное введение комплексного препарата в дозах 1 и 2 мл на 50 кг массы приводит практически к 100% освобождению животных от экто- и эндопаразитов.

Учитывая, что эффективность лечения полиинвазий крупного рогатого скота препаратом в дозах 1 и 2 мл/50 кг массы достоверно не отличаются между собой ($P > 0,05$), то на практике для снижения лекарственной нагрузки на организм животного целесообразно применять препарат в дозе 1 мл/50 кг массы тела.

Производственное испытание терапевтической эффективности комплексного препарата в условиях хозяйств провели на 150 головах крупного рогатого скота, инвазированных фасциолами, стронгилятами и гиподермами в сравнении с наиболее эффективным препаратом аналогичного назначения ивомеком плюс (фирма «Мериал», Франция).

Результаты исследований (табл. 6) показали, что разработанный отечественный комплексный препарат не уступает по эффективности зарубежному комплексному препарату ивомек плюс и может быть рекомендован для лечения полиинвазий крупного рогатого скота.

Табл. 4. Сравнительная терапевтическая эффективность комплексного препарата, ивермектина и клозантела при полиинвазиях крупного рогатого скота

Препараты	Доза			Кол-во животных	Исходная зараженность, %			Эффективность, % при		
	мл на 50кг	по клозантелу мг/кг	по ивермектину мг/кг		Ф	Д	Г	Ф	Д	Г
Комплексный препарат	2,0	5,0	0,2	10	100	100	100	100	100	100
Комплексный препарат	1,0	2,5	0,1	10	100	100	100	97,6±0,93	93,5±2,84	100
Ивермектин 1% инъекционный раствор	1,0	-	0,2	10	80±5,31	100	100	0	100	100
Клозантел 10% инъекционный раствор	2,5	5	-	10	100	80±5,31	80±5,31	100	0	90±3,67
Контроль	-	-	-	10	100	100	100	-	-	-

Примечание:

Ф – фасциолез
 Д – диктиокаулез
 Г – гиподерматоз

Табл. 5. Эффективность комплексного препарата в различных дозах при полиинвазиях крупного рогатого скота

Кол-во животных в опыте	Исходная зараженность, %			Доза комплексного препарата, мл/50 кг	Эффективность, % при			
	фасциолами	стронгилятами ж.к.т.	диктиокаулами		фасциоле	стронгилятозах ж.к.т.	диктиокауле	гиподерматозе
10	100	80	80	0,25	19,4 \pm 2,98	24,5 \pm 3,11	29,6 \pm 3,20	79,6 \pm 2,97
10	100	90	90	0,5	42,6 \pm 7,36	40,8 \pm 7,45	48,3 \pm 7,86	91,9 \pm 2,34
10	100	100	100	0,75	69,3 \pm 3,21	81,4 \pm 2,97	73,8 \pm 3,22	98,4 \pm 1,34
10	100	100	100	1,0	97,8 \pm 1,36	93,3 \pm 2,38	93,5 \pm 2,39	100
10	100	100	100	2,0	100	100	100	100
10 контроль	100	100	100	-	-	-	-	-

Табл. 6. Терапевтическая эффективность комплексного препарата и ивомека плюс при фасциолёзе, стронгилятозах пищеварительного тракта и гиподерматозе крупного рогатого скота

Препарат	Кол-во животных	Экстенсэффективность, % при						
		через 30 дней		через 60 дней		через 90 дней		через 150 дней
		фасцио-лёзе	стронги-лятозах	фасцио-лёзе	стронги-лятозах	фасцио-лёзе	стронги-лятозах	гиподер-матозе
Комплексный препарат	50	100	100	100	100	100	80,0 \pm 8,94	100
Ивомек плюс	50	100	100	100	100	100	86,0 \pm 6,33	100
Контроль	50	Экстенсинвазированность, % : фасциолами – 76,0 \pm 6,2; стронгилятами – 90,0 \pm 4,3; гиподермами – 42,0 \pm 7,1						

Выводы

1. Комплексный препарат на основе ивермектина и клозантела по степени воздействия на организм согласно ГОСТ 12.1.007-76 относится к умеренно опасным веществам (3 класс опасности): ЛД₅₀ при пероральном введении белым мышам составляет 786,6 мг/кг, при подкожном введении – 475 мг/кг массы животного.

2. Комплексный препарат при многократном введении в высоких дозах белым мышам по классификации Л.И.Медведя относится к веществам с выраженной кумуляцией: коэффициент кумуляции при подкожном введении – 3,0, при пероральном – 2,2.

3. Комплексный препарат не обладает эмбриотоксическим и тератогенным эффектом при введении самкам белых крыс с 1 по 17 день беременности в двукратной терапевтической дозе.

4. Комплексный препарат в дозах, превышающих терапевтическую в 4, 6 и 8 раз, не влияет на клинические, гематологические и биохимические показатели крупного рогатого скота.

5. Убой крупного рогатого скота крупного рогатого скота на мясо может быть разрешён не ранее, чем через 35 суток после применения комплексного препарата, так как остаточные количества ивермектина и клозантела обнаруживаются в органах и тканях животных соответственно в течение 21 и 28 суток.

6. Применение комплексного препарата лактирующим животным не рекомендуется, так как выделение ивермектина и клозантела с молоком продолжается длительный период, соответственно в течение 7 и 28 дней.

7. Ивермектин и клозантел обладают взаимоусиливающим действием в отношении фасциол, диктиокаул и гиподерм и активны при полиинвазиях крупного рогатого скота, вызванных нематодами, трематодами и гиподермами.

8. Комплексный препарат в дозе 1,0 мл/50 кг массы животного обладает 93-100% эффективностью при лечении полиинвазий крупного рогатого скота.

9. Комплексный препарат на основе ивермектина и клозантела по терапевтической эффективности при полиинвазиях крупного рогатого скота, вызванных нематодами, трематодами и эктопаразитами, не уступает лучшему зарубежному аналогу ивомеку плюс.

Практические предложения

Материалы диссертации вошли в следующие нормативные документы:

- Технические условия 933720-029-47611900-01, опытная партия (согласованы Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода РФ 27.09.2001).

- Временное наставление по применению препарата сантомектин при паразитарных болезнях крупного рогатого скота № 13-3-04/0196 (утверждено Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода РФ 27.09.2001).

Список работ, опубликованных по теме диссертации

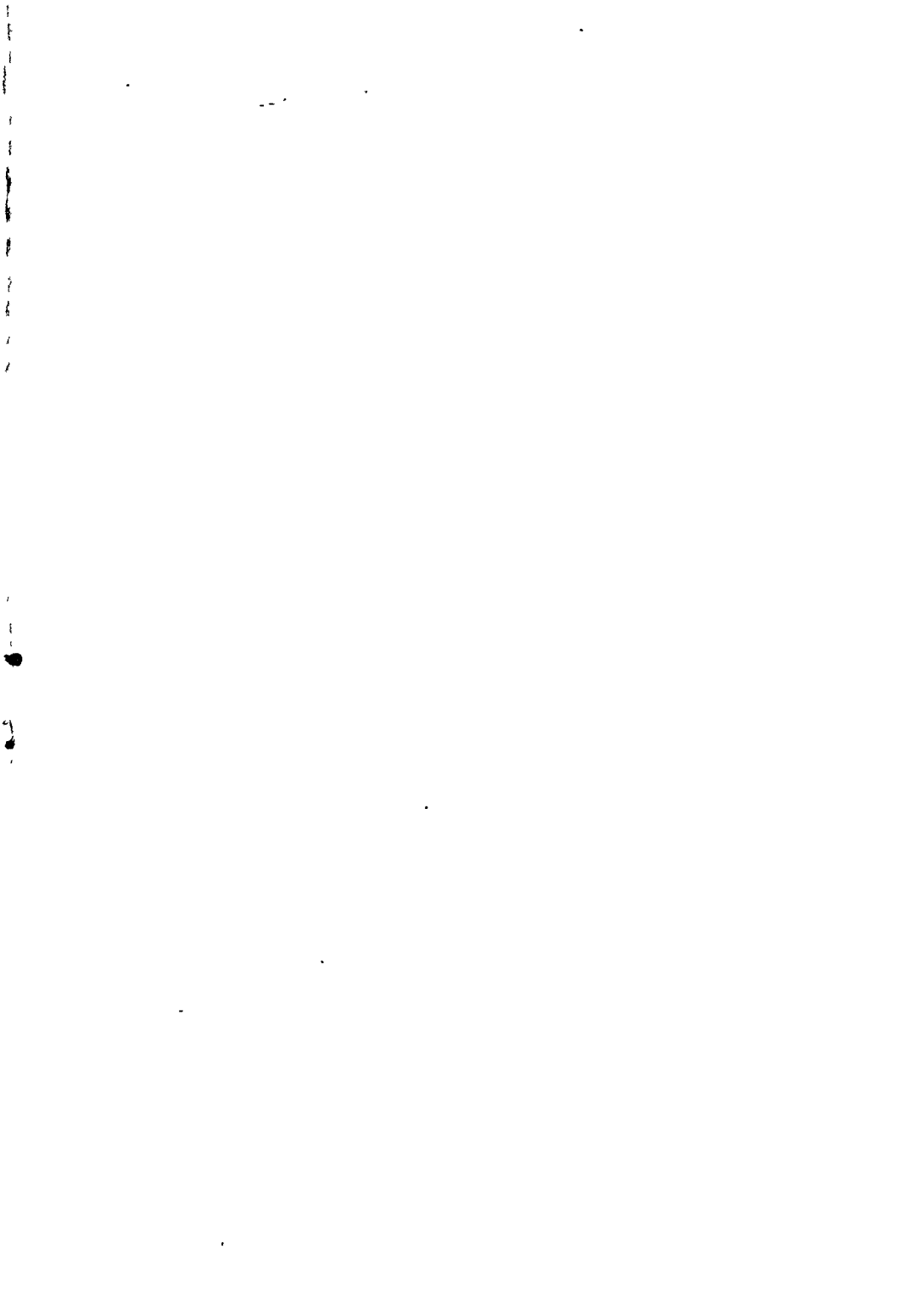
1. Сафиуллин Р.Р. Методы контроля стабильности и содержания действующих веществ препарата сантомектин "Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями" // Материалы научн. конференции. М., 2002, вып. 3, с.293-295.

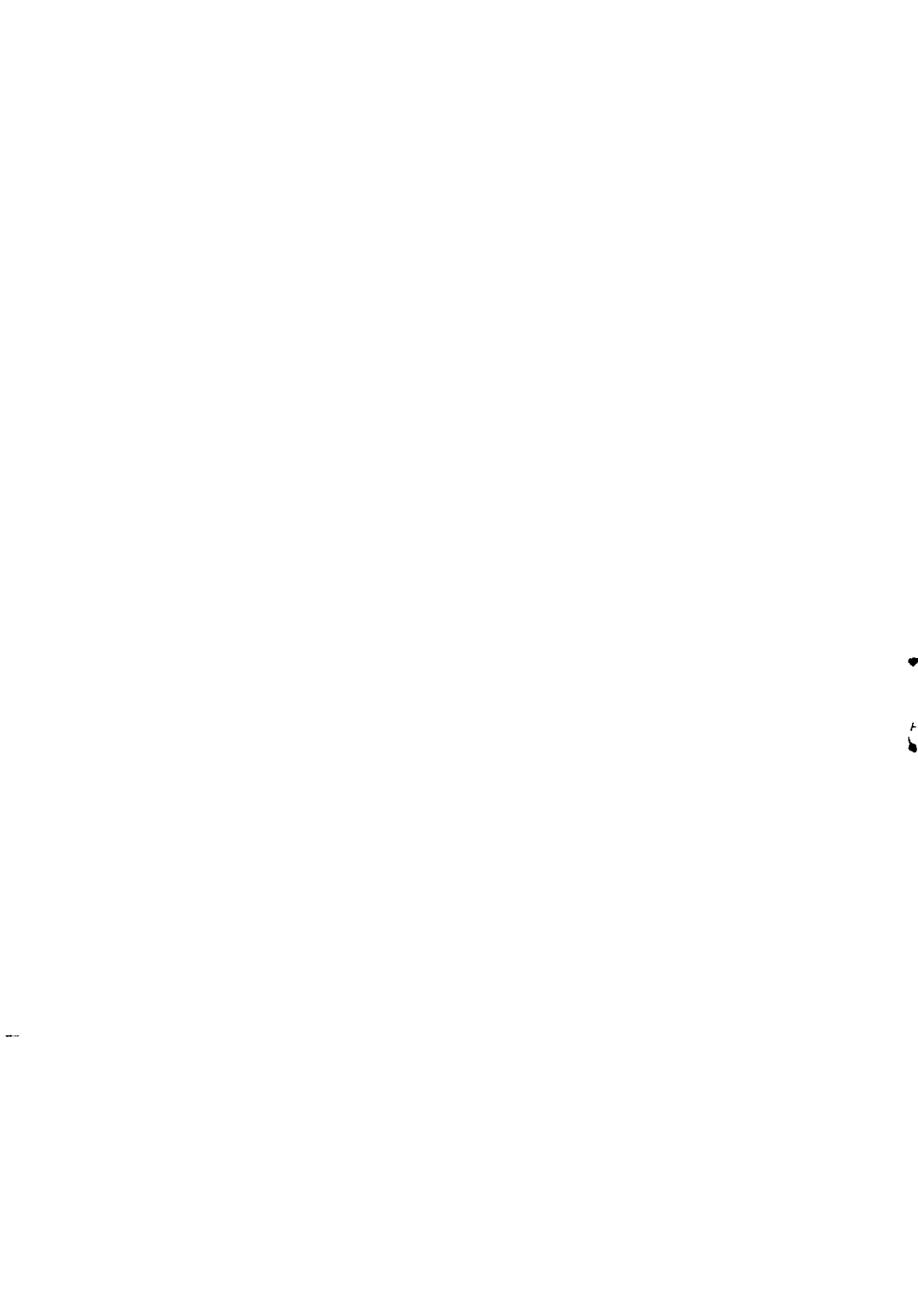
2. Сафиуллин Р.Р., Хромов К.А., Абрамов В.Е. Эффективность сантомектинина при фасциолезе и стронгилятозах пищеварительного тракта коров // Материалы научной конференции, М., 2002, вып. 3 с.300-301.

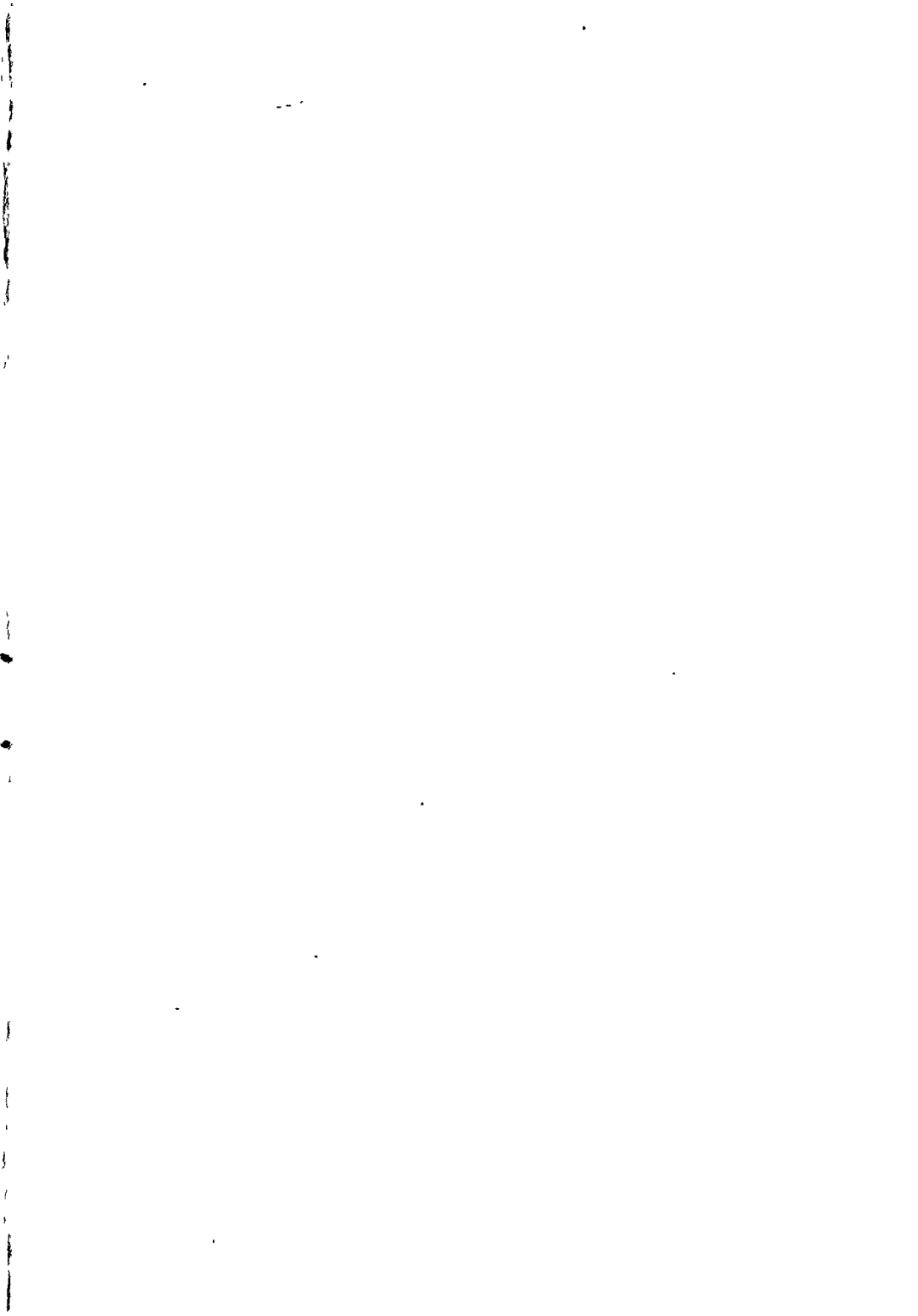
3. Сафиуллин Р.Р. Острая токсичность комплексного препарата сантомектин "Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями" // Материалы научн. конференции. М., 2003, вып.4, С.404-405.

4. Сафиуллин Р.Р., Абрамов В.Е. Эффективность сантомектинина при гиподерматозе крупного рогатого скота // Материалы научной конференции, М., 2003, вып. 4, с. 406-407.

5. Сафиуллин Р.Р., Абрамов В.Е., Шаповалова Л.Р. Сроки выведения остаточных количеств ивермектина и клозантела с молоком коров после назначения сантомектинина // Ветеринарный консультант, М., 2003, № 17. с.5.







№. 1705

РНБ Русский фонд

2004-4

26840