МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЫРГЫЗСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ АГРАРНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. К.И. СКРЯБИНА

Диссертационный совет Д.06.16.538

На правах рукописи
УДК 619:616.99:636.1

ЭШИМБЕКОВ ТИМУР ТЕМИРБОЛОТОВИЧ

«ФАРМАКО - ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АЛИВЕКА»

03.02.11 – паразитология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата ветеринарных наук

Бишкек - 2018

Диссертационная работа выполнена в лаборатории паразитологии Кыргызского научно-исследовательского института ветеринарии имени А. Дуйшеева и на кафедре анатомии и физиологии факультета ветеринарной медицины и биотехнологии Кыргызского национального аграрного университета им. К.И. Скрябина.

Научный руководитель: доктор ветеринарных наук, профессор
Салыков Руслан Салыкович

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук
Шакиров Азизбек Бакаевич

кандидат ветеринарных наук
Исаев Айыпбек Турдубаевич

Ведущая организация: Казахский научно - исследовательский ветеринарный институт (ТОО «КазНИВИ»)

Защита диссертации состоится «14» июня 2018 года в 14:00 на заседании диссертационного совета Д.06.16.538 при Кыргызском национальном аграрном университете им. К.И. Скрябина по адресу: 720005, г. Бишкек, ул. О. Медерова, 68. E-mail: knau-info@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского национального аграрного университета им. К.И. Скрябина по адресу: 720005, г. Бишкек, ул. О. Медерова, 68. и на сайте КНАУ им. К.И. Скрябина www.knau.kg

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат ветеринарных наук, доцент Е.Д. Крутская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Гельминтозные заболевания сельскохозяйственных животных достаточно широко распространены на территории Кыргызской Республики и причиняют огромный экономический ущерб. Гельминтозы сопровождаются значительным отходом молодняка, вызывают снижение живой массы у больных, настриг шерсти, ухудшается качество продукции животноводства. По данным отечественных исследователей инвазированность животных мониезиями и другими кишечными гельминтами достигает 80 - 100% (А.О. Осмонов, 1999; М.А. Арзыбаев, 2003; М.Т. Тоимбетов, 2006).

Высокая инвазированность животных связана с несвоевременным и некачественным проведением лечебно-профилактических мероприятий недостаточным охватом ими животных, пастбищ, водоемов и др.

В последнее время против разных видов паразитов в ветеринарной практике широко применяется химиотерапия. Она направлена на устранение причин болезни, то есть на удаление гельминтов из организма.

Ассортимент противопаразитарных препаратов, в том числе антигельминтиков, постоянно пополняется. Основным мотивом для создания новых лекарственных средств является получение препаратов, характеризующихся высокой стабильностью, широким спектром противопаразитарной активности на фоне слабовыраженных побочных явлений, экологической безопасностью и т.д. (А.И. Архипов, 2004). Современные методы борьбы с гельминтозами немыслимы без применения высокоэффективных антигельминтиков. Следовательно, ветеринарной науке республики необходимо обеспечить животноводство эффективными препаратами из местного сырья. При этом, новые предлагаемые препараты не должны уступать аналогам импортных антигельминтиков, то есть должны быть конкурентоспособными по всем параметрам.

Как подчеркивает А.О. Осмонов (1999), большинство имеющихся на вооружении антигельминтных препаратов не отвечает всем требованиям, предъявляемым к ним в современных рыночных условиях. Одни антигельминтики являются относительно токсичными соединениями для хозяина паразитических червей, другие малоэффективными или дорогостоящими антигельминтиками. Следовательно изыскание новых высокоэффективных, дешевых, безвредных препаратов и изучение их фармако - токсикологических и антигельминтных свойств остается актуальной проблемой для ветеринарной науки.

Несмотря на интенсивные разработки новых антигельминтных препаратов и наполнение рынка дорогостоящими импортными антигельминтиками, животноводство нашей страны испытывает острую потребность в дешевых и безопасных противопаразитарных препаратах. На сегодня поиск высокоэффективных, нетоксичных и доступных по цене антигельминтиков является весьма актуальной проблемой ветеринарной паразитологии нашей страны.

Связь темы диссертации с крупными научными программами и основными научно - исследовательскими работами, проводимыми научными учреждениями. Научные исследования, проведенные диссертантом, являются составной частью научно-исследовательских программ лаборатории паразитологии Кыргызского научно - исследовательского института ветеринарии им. А. Дуйшеева «Мониторинг эпизоотической ситуации по наиболее распространенным паразитарным болезням животных и птиц и разработка мер борьбы с ними» с 2008-2012гг; «Поиск новых противопаразитарных средств среди различных органических соединений», 2009-2010гг. (№ Гос. регистрации 0005040).

Цель и задачи исследований. Целью настоящего исследования является разработка нового высокоэффективного, экологически безопасного препарата из ряда производных бензимидазолкарбаматов (альбендазол) и макроциклических лактонов (ивермектин) на основе местного наполнителя (цеолита) для химиотерапии гельминтозов животных, а также научное и экспериментальное обоснование его антигельминтной эффективности и безвредности для организма животных и окружающей среды.

В задачу исследований входило**:**

- разработать и стандартизировать новые препаратные формы аливека с целью расширения спектра его действия и использования в качестве действующего вещества (альбендазол и ивермектин), соединений с высокой противопаразитарной активностью;
- определить параметры острой и хронической токсичности лекарственной формы аливека;
- изучить аллергенные, эмбриотоксические свойства лекарственной формы аливека;
- изучить влияние препарата аливек на гематологические и биохимические показатели крови;
- изучить влияние препарата аливек на функции различных органов и физиологических систем;
- изучить антигельминтную эффективность препарата аливека.

Научная новизна полученных результатов. Разработан и предложен для ветеринарной практики антигельминтный препарат аливек, приоритет разработки которого защищен патентом КР №1867 от 31.05.2016 г. Впервые изучены основные фармако-токсикологические свойства нового комбинированного препарата аливек, подтвердившие его безопасность для животных. Установлена его терапевтическая доза, разработаны и утверждены нормативно - технические документы на применение комбинированного препарата аливек.

Установлено, что аливек относится к 4 классу опасности (согласно ГОСТ 12.1.007.76). Среднесмертельная доза (LD_{50}) аливека для мышей составляет 1683,34мг/кг, для крыс 1883,34 мг/кг.

Комплексными фармако-токсикологическими и гематологическими исследованиями доказано, что аливек не обладает гепатотоксическим

действием, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами, а по своей антигельминтной активности не уступает лучшим зарубежным аналогам. Препарат обладает высокими противопаразитарными свойствами при нематодозе, фасциолезе, аскаридозе овец.

Практическая значимость полученных результатов. Для ветеринарной практики разработан и предложен новый комбинированный препарат аливек. На основании всестороннего изучения фармакологических, токсикологических и антигельминтных свойств и по результатам комиссионного испытания антигельминтной эффективности препарат аливек, последний предложен в качестве антигельминтика при нематодозе, фасциолезе и аскаридозе овец. Препарат применен в фермерских, объединенных и крестьянских хозяйствах Сокулукского, Иссык-Атинского, и Московского районов Чуйской области Кыргызской Республики.

Научные материалы диссертации могут быть в учебном процессе в качестве учебных, практических пособий по ветеринарной паразитологии.

В настоящее время материалы диссертации и методические рекомендации используется в учебном процессе по теме «Антигельминтики» по дисциплине фармакология и «Гелминтозы животных. Трематоды» по дисциплине паразиталогии и инвазионные болезни животных студентам факультета ветеринарной медицины и биотехнологии Кыргызского национального аграрного университета им. К.И. Скрябина

Экономическая значимость полученных результатов. В результате проведенных исследований разработан и внедрен в ветеринарную практику новый эффективный препарат аливек для лечения нематодозов, фасциолезов, аскаридозов овец.

Аливек выгодно отличается от существующих отечественных и зарубежных аналогов (например, медный купорос, фенасал, вермитан) более высокой терапевтической эффективностью и широким спектром действия на различные классы гельминтов, меньшей токсичностью и доступной ценой. Его производство отвечает современным требованиям охраны окружающей среды. Созданная безотходная технология может быть использована при организации новых производств аналогичных препаратов.

Потребителю представлена возможность выбора конкурентоспособной отечественной продукции в условиях широкого предложения аналогов импортного производства.

По результатам исследований разработаны:

- технические условия на изготовления аливека;
- наставление по применению аливека при гельминтозах овец (2018).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

- теоретическое и практическое обоснование о необходимости создания новых препаративных форм аливека;
- токсико - фармакологическая оценка нового препарата аливек и результаты подтверждающие его безопасность для организма животных;
- изучение антигельминтной эффективности препарата.

Личный вклад соискателя. Анализ литературных источников и все экспериментальные исследования по созданию препарата, изучению фармако – токсикологических свойств, антигельминтной эффективности выполнены лично соискателем. Исследовательская работа выполнена под научным руководителем д.в.н., профессора Салыкова Р.С.

Апробация результатов диссертации. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Качество высшего аграрного образования – путь в международное научно–образовательное пространство», посвященной 80 – летию КНАУ им. К.И. Скрябина (2013), на научно-практической конференции, посвященной 80 – летию О.Д. Дуйшекеева в Кыргызском научно-исследовательском институте животноводства и пастбищ (2014), на научно-практической конференции: «Новейшие достижения аграрной науки», посвященной 95-летию со дня рождения А.А. Алдашева (2014) и материалы диссертации в виде методических рекомендаций обсуждены, одобрены и рекомендованы к изданию учебно-методическим советом КНАУ им. К.И. Скрябина (2018).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. Основные результаты научных исследований по теме диссертации опубликованы в 12 научных работах, из них 11 статей в рекомендованных ВАК КР научных журналах. По результатам исследований получен 1 патент КР на изобретение в «Кыргыз патенте» №1867 от 30.06.2016г. (заявка 20150096.1 от. 13.10.2015).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 131 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследований, собственных исследований, заключения, выводов, практических предложений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 5 фотографиями и 22 таблицами. Список использованной литературы включает 101 источников, в том числе 60 иностранных авторов, а также электронные ресурсы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы исследований, даны краткие сведения о современном состоянии изучаемой проблемы, новых отечественных антигельминтиков широкого спектра действия.

В главе **«Обзор литературы»** по материалам отечественных ученых в области и зарубежных публикаций дается анализ сведений об изысканиях высокоэффективных противопаразитарных препаратов из ряда производных бензимидазолкарбаматов, макроциклических лактонов (авермектины) и наполнителя цеолита для химиотерапии гельминтозов животных. А также экспериментальное и теоретическое обоснование необходимости создания отечественных антигельминтиков.

В главе **«Материалы и методы исследований»** описываются объекты исследования и методический подход к выполнению исследований.

Работа выполнялась в лаборатории паразитологии Кыргызского научно-исследовательского института ветеринарии имени А. Дуйшеева и на кафедре анатомии и физиологии факультета ветеринарной медицины и биотехнологии Кыргызского национального аграрного университета им. К.И. Скрябина, а также в на базе овцеводческих хозяйствах Чуйской области Кыргызской Республики с 2012 года по 2017г.

Объектом исследований служило комбинированное синтетическое соединение – аливек, основой которого является ивермектин и альбендазол на цеолите.

Экспериментальные исследования проводили на 106 овцематках, 21 помесных валухах, 24 ягнятах, 328 белых мышах, 44 кроликах, 70 белых крысах и 25 морских свинках.

Для изучения основных фармако - токсикологических свойств аливека использовали современные методы гельминтологии, фармакологии, токсикологии, биохимии, физиологии, гистологии и математики.

При выборе метода статистической обработки экспериментальных данных исходили из специфики каждого раздела работы (Z. Roth,1960; И.А. Архипов и др.1996; 2009). Также использовали компьютерную программу Mıcrosoft Exel.

Прижизненные паразитологические исследования овец проводили по методу О. Беркинбая (2007).

Количественные гельминтологические исследования фекалий проводили по методике М.Ш. Акбаева (1984).

В период проведения экспериментов и производственных испытаний подопытные и контрольные животные содержались в одинаковых условиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Влияние аливека на морфологический состав и лейкоцитарную формулу крови

Влияние аливека на морфологический состав и лейкоцитарную формулу крови изучали на 12 интактных ягнятах кыргызской тонкорунной породы 5-6 месячного возраста средней упитанности. Препарат задавали внутрь в однократной (0,024г/кг) и трехкратной дозе (0,072г/кг) с использованием общепринятых методов (А.А. Кудрявцев, Л.А. Кудрявцева, 1974; М.Т. Тоимбетов, М.А. Арзыбаев, 2005).

Испытуемый антигельминтик аливек в 100г содержит 1,0г ивермектина и 5,0 г альбендазола (лечебная доза 0,024г/кг живой массы) в качестве активнодействующих веществ и наполнитель цеолит. Кровь для исследования брали из яремной вены и производили подсчет форменных элементов крови, определяли количество гемоглобина и выводили лейкоцитарную формулу. Исследование крови проводили до дачи препарата, в день дачи, в 3-й, 5-й и 10-й дни после дачи, а лейкоцитарную формулу выводили дважды через 5 и 10 дней после дачи аливека. Установлено, что аливек в лечебной дозе (0,024г/кг)

при однократной даче внутрь не оказывает заметного влияния на содержание эритроцитов в крови опытных животных. Если среднестатическое количество эритроцитов крови у животных опытной группы в контрольный период составляло в 1 мкл 9,38±0,09 млн, то в день дачи препарата количество эритроцитов составляло 9,13±0,26 млн., на 3-й день опыта - 9,15±0,07 млн., на 5-й день опыта - 9,38±0,16 млн., на 10-й день опыта 9,86±0,25 млн. Среднеарифметическое количество лейкоцитов крови животных опытной группы в контрольный период составляло 8,76±0,28 тыс., в день дачи препарата количество лейкоцитов составляло 8,86±0,08 тыс., на 3-й день опыта – 8,66±0,12 тыс., на 5-й день опыта - 9,15±0,18 тыс., на 10-й день опыта 8,76±0,05 тыс. Количество гемоглобина крови у животных опытной группы в контрольный период составляло 10,55±0,23г%, в день дачи препарата количество гемоглобина составляло 10,78±0,16г%, на 3-й день опыта – 10,41±0,25г%, на 5-й день опыта - 10,63±0,21г%, на 10-й день опыта 10,60±0,05г%. Различия между средними арифметическими показателями количества лейкоцитов статистически не значимы (P>0,5).

Экспериментами установлено, что после дачи ягнятам препарата аливек существенных отклонений содержания форменных элементов крови не происходило.

Изучение острой токсичности аливека

Токсичность препарата аливек изучали на 108 белых мышах и крысах обоего пола живой массой 18-25г (Рис.1.) и 180-250г, по общепринятой в фармакологии и токсикологии методике. Полученные цифровые материалы обработаны математически с использованием методики Кербера (1931). Параметры острой токсичности аливека определены по общеизвестной в фармакологии и токсикологии методике на клинически здоровых, нормально развитых лабораторных белых мышах и крысах.

А Б

Рис. 1. А. Определение массы лабораторной мыши. Б. Содержание подопытных животных в отдельных баночках

Препарат испытывали в дозах 300, 600, 900, 1200, 1500, 1800, 2100 и 2400 мг/кг. Дозы 300 и 600 мг/кг не вызывали существенных изменений в общем состоянии и поведении опытных животных.

Препарат аливек заданный в дозе 1800 мг/кг вызвал гибель трех мышей. Увеличение дозы аливека до 2100 мг/кг довольно быстро вызвало угнетение опытных животных, адинамию и через 2-18 часов вызвало гибель пять мышей. Аливек в дозе 2400 мг/кг вызвал 100% - ю гибель мышей в этой группе. На крысах аливек испытывался в дозах 600, 900, 1200, 1500, 1800, 2100, 2400 и 2700 мг/кг. В дозах 1800 и 2100 мг/кг препарат вызывал частичную гибель крыс, в дозе 2700 мг/кг вызвала 100-ю % гибель.

Цифровые материалы, обработанные по методике Кербера (1931) показали, что по биологической активности аливек относится к малотоксичным химическим веществам, средняя смертельная доза (LD_{50}) для лабораторных животных колеблется от 1683,34 мг/кг до 1883,34 мг/кг, абсолютная смертельная доза (LD_{100}) - от 2400 мг/кг до 2700 мг/кг.

Изучение кумулятивных свойств аливека

Кумулятивные свойства препарата аливек при многократном его применении изучали по методике И.П. Правдина (1947) на 180 белых мышах. Коэффициент кумуляции препарата аливек определяли при многократном его введении 24 крысам препарат ежедневно перорально задавали внутрь 1/10 часть LD_{50} аливека по методике Ю.С. Коган и В.В. Станкевич (1964).

В первой опытной группе лабораторные животные получали препарат внутрь в течение 30 дней ежедневно 1/20 часть LD_{50} препарата аливека, затем однократно LD_{50} этого же препарата. Погибли соответственно по группам 5, 6, 5, 5, 6 и 6 мышей, всего 33 мыши из 60. В другой опытной группе мыши получали внутрь в течение 30 дней ежедневно 1/10 часть LD_{50} препарата аливек, а затем однократно LD_{50} этого же препарата. Погибли соответственно по группам 7, 6, 3, 4, и 7 мышей, всего 35 мышей из 60. В контрольной группе погибли 33 мыши из 60 (5, 5, 7, 6, 4 и 6 мышей соответственно по группам).

Изучение аллергенных свойств аливека

Опыты по изучению аллергенных свойств аливека проводили на 25 интактных морских свинках живой массой 180 - 250г с применением теста «гистаминного шока» (Т.П. Веселова, 1972). За три часа до введения гистамина подопытным животным перорально задали испытуемый антигельминтный препарат аливек в терапевтической и в три раза превышающей дозе. При введении аливека в терапевтической дозе 0,024г/кг на 100г живой массы у животных гистаминный шок наблюдался в среднем через 20,60±0,18мин., а в три раза превышающей (третья подопытная группа) дозе через 19,27±0,26мин., у контрольных животных гистаминный шок наступал через 22,28±0,15мин.

Влияние аливека на антитоксические функции печени

Изучали на 40 лабораторных мышах обоего пола с применением общепринятой гексеналовой пробы, которая влияет на длительность сна.

Длительность сна определяли по времени пребывания подопытных животных в «боковом положении» (И.Е.Мозгов, 1979).

В результате проведенных опытов установлено, что аливек в дозах 0,024; 0,048 и 0,072 г/кг, заданный животным за 5 часов до внутрибрюшинного введения гексенала (100 мг/кг), существенно не изменял продолжительность наркотического действия гексанала. Следовательно препарат аливек вел себя нейтрально по отношению к антитоксическим функциям печени.

Влияние аливека на биохимические показатели крови

Изучали на 10 овцах кыргызской тонкорунной породы обоего пола, средней упитанности, живой массой 45-55кг. Препарат задавали в трехкратной терапевтической дозе (0,072г/кг). До дачи и после дачи аливека от подопытных животных брали пробу крови и определяли содержание общего белка в сыворотке крови, белковых фракций, содержание сахара, неорганического фосфора, общего кальция и кислотно - щелочного равновесия в крови. Общий кальций в сыворотке крови определяли трилонометрическим методом по Е.П. Вичеву и А.В. Каракашеву (1969). Неорганический фосфор определяли в без белковом фильтрате крови ванадат - молибденовым реактивом по Пулсу в модификации В.Ф. Коромыслова и Л.А. Кудрявцевой (1972). Щелочный резерв крови определяли с помощью удвоенных колб по И.П. Кондрахину (1963).

После дачи аливека исследование крови проводили четыре раза: в день дачи препарата через 6 часов, на 3-й, 5-й и 10-й дни опыта. Если в контрольный период содержание общего белка в крови у животных опытной группы было 6,30±0,13г/%, то оно в первый, третий, пятый и десятый дни опыта, соответственно составляло 6,25±0,11, 6,41±0,21, 6,36±0,22, 6,63±0,21г/%. Различия между сравниваемыми средними показателями количества общего белка крови у опытных ягнят до и после дачи препарата аливека статистически не существенны (P>0,05). Количество общего белка крови животных второй опытной группы, также не отличается статистически достоверного от такого же показателя крови ягнят первой контрольной группы. Средний показатель содержания кальция в сыворотке крови овец контрольной и опытной групп (P=0,565/0,846).

Содержание неорганического фосфора в сыворотке крови у овец опытной группы составляло 5,73±0,27 г%. Альбумины, α, β, γ - фракции глобулинов в сыворотке крови овец на десятый день опыта – 47,58±0,29, 18,32±0,22, 10,88±0,35 и 23,55±0,16%. Содержание сахара в сыворотке крови овец после дачи аливека в трехкратной терапевтической дозе (0,072г/кг) существенно не изменялось.

Опытами установлено, что спустя 3, 5 и 10 дней после дачи препарата аливек существенных отклонений биохимических показателей крови не наблюдали. Следовательно аливек не вызывал существенных отклонений от нормы биохимического состава крови.

Влияние аливека на деятельность центральной нервной системы

Опыты были проведены на 12 овцематках кыргызской тонкорунной породы методом установления латентного периода жвачного рефлекса на тактильное раздражение сосков у овец (таблица 1).

Таблица 1 - Продолжительность латентного периода рефлекса жвачки у овцематок контрольной и опытной групп, мин (n = 6)

Время исследования	Овцематки			
	контрольной группы		опытной группы	
	M ± m	M ± m	td	P
1	2	5	6	7
Контрольный период – до дачи препарата				
1-ый день	26,48 ± 2,87	25,94 ± 3,98	0,121	0,923
Опытный период – после дачи препарата				
1-ый день	25,88 ± 3,67	26,19 ± 2,64	0,164	0,846
3-й день	26,11 ± 2,82	26,43 ± 2,58	0,047	0,923
5-й день	25,94 ± 2,71	26,27 ± 2,66	0,211	0,846
10-й день	26,49 ± 2,83	26,13 ± 2,69	0,043	0,923

Опытами установлено, что и в контрольный группе, не получившей препарат, и в опытной, получавший аливек, продолжительность жвачного рефлекса существенно не различается - 25,94 ± 2,71; - 26,49 ± 2,83 мин, т.е. препарат не оказывал ощутимого влияния на деятельность ЦНС.

Изучение антигельминтной активности комбинированного препарата албендазол + ивермектин на основе цеолита

Для изучения антигельминтной активности комбинированного препарата албендазол+ивермектин в опыт было взято и обследовано 50 взрослых овец принадлежащих научно-экспериментальной базе института. Из них отобрано 15 овец, спонтанно инвазированных мониезиями, стронгилятами и фасциолами.

Овцы были разделены по принципу аналогов на 3 группы по 5 голов в каждой, содержалось в одинаковых условиях.

Животным первой группы задавали комбинированный препарат аливек (албендазол + ивермек на основе цеолита) в дозах соответственно 0,024г/кг массы тела, в смеси с ячменной дертью, методом вольного скармливания.

Животным второй группы парентерально ввели ивермек в дозе 0,2мг/кг массы тела, а третья группа получала альбендазол в дозе 7,5мг/кг виде смеси с комбикормом (таблица 2).

Было отмечено, что кормолекарственные смеси съедались овцами всех групп в течение 20 - 25 минут. При этом отклонения от физиологической нормы у животных за период наблюдения не было отмечено.

Таблица 2 – Антигельминтное действие альбендазола и ивермека и их смеси при фасциолезе овец

Группа ж-х	Препарат, доза	Количество жив-х, голов	Среднее кол-во яиц фасциол в г фекалий		Снижение содержания яиц фасциол в фекалиях, %
			до лечения M±m	после лечения M±m	
1.	Аливек 0,024 г/кг	5	114,3	11,0	90,4
2.	Ивермек 0,2	5	112,6	12,6	88,9
3.	Альбендазол 7,5 мг/кг	5	110,3	40,6	63,2

Данные гельминтокопрологических исследований показали, что комбинированнная лекарственная форма альбендазол + ивермектин на основе цеолита при фасциолезе в терапевтической дозе проявила антигельминтную эффективность, равную 90,4%. Во второй и третьей группах получавших, альбендазол и ивермек по отдельности, в дозах согласно наставлению, эффективность против фасциол составила соответственно 63,2% и 88,9% (таблица 2). Следовательно, антигельминтное действие комбинированного препарата значительно выше, в сравнении с раздельным применением их составляющих частей против фасциол.

Испытание эффективности аливека при смешанных гельминтозах мелкого рогатого скота

Производственные испытания аливека при смешанных гельминтозах мелкого рогатого скота проводили по поручению Всемирной ассоциации за прогресс ветеринарной паразитологии в частных кооперативных и личных крестьянских фермерских хозяйствах Чуйской области Кыргызской Республики на 71 голов спонтанно инвазированных монезиозно - стронгилятозных овцах.

Производственные испытания аливека проводили при смешанных гельминтозах мелкого рогатого скота, проводили на 24 овцах принадлежащих фермеру Джүзүмалиеву Т.Б. Ысык-Атинского района, Чуйской области. Овцы были спонтанно инвазированы стронгилятами ЖКТ и монезиями. Овцы были разделены на 3 группы по 8 голов в группе. Овцы первой группы получали аливек в дозе 0,024 г/кг живой массы, овцам 2 - й группы вводили ивермек в дозе 0,2мг/кг согласно инструкции по его применению, 3 – я группа

контрольная (таблица 3). В период опыта животные находились в равных условиях содержания и кормления с учетом их клинического состояния. Полученные результаты обработали статистически, приведены в таблице - 3.

Таблица 3 – Антигельминтная эффективность препарата аливека при смешанных гельминтозах овец

Препараты	Доза, г на 1 кг живой массы	Количество овец, гол	Среднее количество яиц гельминтов в 1г фекалий				Экстенсэффективность, %	
			до лечения		после лечения		стронгилятами ЖКТ	мониезиями
			строн-гилят M±m	моние-зий M±m	стронгилят M±m	-зий M±m		
Аливек	0,024г	8	186±7,1	213±9,1	16,6±2.3	25,7±4,5	91,4	92,1
Ивермек	0.2мг	8	184±3,1	211±3,1	41,3±5.7	42,5±4,4	78,8	79,9
Контрольная группа	-	8	186±4,5	223±4,5	186±2,7	221±4,3	-	-

По данным проведенных экспериментов на спонтанно зараженных мониезиозно – стронгилятозных овцах, получили, что экстенсэффективность при стронгилятозах - 91,4%, а при монезиозе – 92,1%. Контрольные животные остались зараженными на 100%. Препарат аливек превосходил по своей антигельминтной активности против ивермека при обоих видах гельминтов.

Изучение антигельминтной эффективности аливека при трихостронгилидозах овец

Изучение антигельминтной эффективности аливека при трихостронгилидозах овец показало, что этот препарат в дозе 0,024г/кг однократно путем индивидуальной даче, проявил высокую активность. Однако индивидуальная обработка животных трудоемкая является одним из препятствий к широкому внедрению в ветеринарную практику даже высоко эффективного антигельминтика. Учитывая изложенное, изучена пригодность аливека для обработки гельминтозных животных методом группового вольного скармливания. Для этого были проведены опыты на зараженных мониезиями овцах пригодности антигельминтика аливека при групповой обработке животных методом вольного группового скармливания. Была достигнута высокая антигельминтная эффективность препарата при трихостронгилидозах, равная 92%. Вторая серия опытов проведена в этом же фермерском хозяйстве в Иссык-Атинского района на 21 помесных валушках в возрасте 10 - 12мес. Средняя живая масса 1 гол. составляла 21 кг. Они были разделены на 3 группы. Подопытных животных нумеровали бирками, взвесив и распределили на подопытную и контрольную группы, по 7 голов в каждой. Препарат задавали перорально, индивидуально, однократно в форме водной эмульсии 10мл

медицинскими щприцами. Валушкии первой группы получали аливек в дозе 0,024г/кг живой массы, 2 - й группе вводили ивермектин в дозе 0,2мг/кг. Животные третьей группы препарат не получали и служили контролем. После дегельминтизации контролировали общее состояние животных. Антигельминтную эффективность аливека определяли через 5 - 7 суток после дачи препарата (таблица 4).

Таблица 4 - Антигельминтная эффективность аливека при трихостронгилидозе овец

Препарат	Доза на 1 кг живой массы	Количество овец, гол	Среднее количество яиц гельминтов в 1г фекалий				Экстенс-эффективность %	
			до лече-ния		после лечения		при стронгиля-тозах ЖКТ	при мониезиозах
			строн-гилят M±m	моние-зий M±m	строн-гилят M±m	моние-зий M±m		
Аливек	0,024г	7	176±7,1	213±9,1	18,1±2.3	25,7±4.5	90,2	92,04
Ивермек	0.2мг	7	179±3,1	211±3,1	39,4±5.7	43,5±87	79,3	80,4
Контрольная группа животных	-	7	188±4,5	223±4,5	189±2,7	225±6,5	-	-

Из приведенных данных таблицы 4 следует, что аливек проявил высокую эффективность при обработке трихостронгилидозных валушков методом вольного группового скармливания в дозе 0,024 мг/кг. Препарат ивермектин значительно уступает по эффективности в сравнении с аливеком.

Производственные испытание антигельминтной эффективности аливека

В крестьянском хозяйстве «Зарина» Московского района проведено, испытание нового противопаразитарного препарата альбендазол + ивермектин на основе цеолита. Испытание проведено на 36 взрослых овцах живой массой 45 - 55 кг. Инвазированность овец мониезиями и антигельминтная эффективность аливека определялось исследованием фекалий флотационным методом по Фюллеборну с применением насыщенного раствора гранулированной аммиачной селитры. У всех отобранных овец методом двукратного овоскопического исследования определяли наличие гельминтов. Овцы были разделены на 3 группы по 12 голов. Первая группа получала аливек в дозе 0,024г/кг с учетом живой массы, овцам 2 - й группы вводили 10% - альбендазол в дозе 0,5 мл на 10 кг массы животного (5 мг действующего вещества на 1 кг массы животного) согласно инструкции по его применению. Третья группа животных послужила контролем (таблица 5).

Таблица 5 - Антигельминтная эффективность аливека

Название препарата	Доза на 1 кг массы	Количество овец, гол	Среднее количество яиц гельминтов в 1 г фекалий				Экстенс-эффективность %	
			до лечения		после лечения		стронгилятами ЖТ	мониезиями
			строн-гилят	моние-зий	стронгилят	мониезий		
Аливек	0,024г	12	161±4,1	198±8,1	21,3±1.3	31,6±4	86,8	84,1
Альбендазол 10%	5мг	12	157±5,1	193±4,2	32,4±4,3	39,2±6	79,4	79,7
Контрольная группа жив.	-	12	171±2,2	194±3,1	169±1,2	193±4,3	-	-

После дегельминтизации учитывали общее состояние животных, существенных отклонений от нормы не имелись. Антигельминтную эффективность аливека определяли через 5 - 7 суток после дачи препарата. Полученные результаты приведены в таблице 5.

Испытаниями было установлено, что препарат аливек в дозе 0,024г/кг при действии на мониезий и стронгилят животных проявил высокую антигельминтную эффективность, равную при мониезиозе 84,1% и при стронгилятозах овец 86,8%. При таких показателях ЭЭ новый препарат может быть рекомендован ветеринарной практике для борьбы с гельминтозами овец.

ВЫВОДЫ

1. Антигельминтный препарат аливек является политропным безвредным, удобным в применении и эффективным средством против смешанных инвазий. Экстенсэффективность препарата при фасциолезе составляет 90,4%, при мониезиозе 92,1 %, при трихостронгилезе 92 %.

2. По степени токсичности аливек относится к малотоксичным препаратам: при пероральном введении белым мышам LD_{50} составляет 1683,34 мг/кг, для крыс 1883,34 мг/кг; LD_{100} составляет для мышей – 2400 мг/кг, для крыс – 2700 мг/кг. Коэффициент кумуляции для крыс составляет 4,85 (4,67-5,03), для кроликов 5,25 (5,01-5,49).

3. Трехкратное введение терапевтической дозы препарата не вызывает аллергических реакций и не приводит к нарушению функционального состояния организма животных. Применение аливека в лечебной дозе не влияет на содержание общего белка, кальция, неорганического фосфора, сахара, не нарушает щелочное равновесие в сыворотке крови и ее фракциях, не оказывает существенного влияния на электрокардиограмму сердца (Р»0,5), центральную нервную систему(Р»0,5) и не вызывает гепатотропного действия.

4. Аливек в разведении 1:1000 и выше (в опыте на кроликах) оказывает расслабляющее миотропное угнетающее действие, на гладкую мускулатуру

кишечника, не нарушая его ритма. В терапевтической дозе препарат достоверно (Р - 0,005) уменьшает число перистальтических волн в течение 3 - 6 часов и укорачивает амплитуду сокращений (Р - 0,003).

5. При однократной даче внутрь аливек не оказывает отрицательного действия на оплодотворяемость самок, развитие плода первого поколения, как в антенатальном, так и в постнатальном периодах развития.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Ветеринарной практике рекомендован новый антигельминтный препарат политпропного действия с экстенсэфективностью выше 90%. Получен патент КР на новый препарат за №1867 (2016). Разработано временное наставление по применению комбинированного препарата аливек (2018).
2. Рекомендовано наладить серийный выпуск аливека и применять его для лечения и профилактики мониезиоза и трихостронгилидозов овец, согласно временной инструкции по применению препарата.
3. Полученные нами научно – исследовательские материалы могут быть использованы в качестве учебных и практических пособиях по ветеринарной паразитологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Эшимбеков, Т.Т.** Новый препарат – Аливек [Текст] / Т.Т. Эшимбеков // Вестник КНАУ. – Бишкек, 2013. - № 1 (28). – С. 436-440.
2. Влияние аливека на ЦНС [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков // Вестник КНАУ. – Бишкек. -2013. - № 1(28). – С. 408-411.
3. Влияние аливека на морфологический состав и лейкоцитарную формулу крови [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков // Вестник КНАУ. Бишкек. - 2014. - № 1(30). – С. 106-109.
4. **Эшимбеков, Т.Т.** Изучение аллергенной активности аливека [Текст] / Т.Т. Эшимбеков // Вестник с/х науки. Бишкек. - 2014. - № 9. – С. 180-183.
5. Влияние аливека на сердце [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков // Актуальность. РФ. Пенза - 2016. - №2. -С. 45-48.
6. Влияние антигельминтика аливека на деятельность нервной системы [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков // Актуальность. РФ. Пенза - 2016. - №2. - С. 48-50.
7. Влияние аливека на биохимические показатели крови. [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков // Сборник научных трудов. - Ставрополь - 2016. - Том 1. Выпуск 9. - С. 193-198.
8. **Эшимбеков, Т.Т.** Антигельминтная эффективность отечественного препарата «Аливека» [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, // Вестник КНАУ. Бишкек - 2017. - №1(42). - С. 66-69.
9. **Эшимбеков, Т.Т.** Острая токсическая характеристика Аливека. [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, // Вестник КНАУ. Бишкек - 2017. - №1(42). - С. 70-74

10. Антигельминтная эффективность комбинированного препарата Аливека. [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков, А.Х. Абдурасулов // «Инновации в науке». Новосибирск – 2017. - № 7 (68) часть 2. С. 7-11.
11. Сравнение антигельминтного препарата «Аливек» с альбендазолом. [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков // Вестник Алтайского государственного аграрного университета №2 (160), 2018г. С. 173-176.
12. Пат. 1867 Кыргызская Республика (19) (11) 1867 (13) С1 (46) 30/06/2016 (51) А61К 31/00 (2016.01) «Аливек» митеге каршы дары-дармек [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков; Бишкек. КЫРГЫЗПАТЕНТ. - № 20150096.1; опубл. 31.05.2016, Бюл. № 6.
13. Методические рекомендация по фармако – токсикологической характеристике препарата “Аливек” [Текст] / Т.Т. Эшимбеков, Р.С. Салыков. – Бишкек. 2018. – 19с.

Эшимбеков Тимур Темирболотовичтин «Аливектин фармако-токсикологиялык мүнөздөмөсү» аттуу 03.02.11-паразитология адистиги боюнча ветеринардык илимдеринин кандидаты илимий даражасын изденип алуу үчүн диссертациялык ишинин

КОРУТУНДУСУ

Негизги сөздөр: аливек, кой, чычкан, түйнөк, трихостронгилидоздор, доза.

Изилдөө объектиси : аливек, альбендазол, ивермектин, цеолит, кой, антигелминтиктер, гельминттер.

Иштин максаты: мителерге каршы жогорку активдүү, жаңы жогорку эффективдүү экологиялык жактан коопсуз препаратты иштеп чыгуу.

Изилдөө ыкмалары: гельминтологиялык, токсикологиялык.

Алынган натыйжалар жана алардын илимий жаңычылыгы: Фармако-токсикологиялык жана гематологиялык изилдөөлөрдүн негизинде аливек препаратынын гепатотоксикалык таасирге, аллергиялык активдүүлүккө ээ эмес, курч жана жетилген уулулугу аныкталды, борбордук нерв системасына, жүрөккө, кандын морфологиялык составына жана лейкоцитардык формуласына таасирин тийгизбейт. Антигелминттик активдүүлүгү боюнча эң жакшы чет элдик аналогдордон кем калышпайт.

Цеолиттер универсалдык адсорбент болуп, альбендазол менен ивермектин эффективдүүлүгүн өзгөртпөстүгү көрсөтүлдү, бул препараттын эффективдүүлүгүн жогорулатып, альбендазол менен ивермектин таасиринин мөөнөтүн узартып, мунун негизинде мителерге каршы натыйжалуулугун жогорулатат.

Колдонуу чөйрөсү: ветеринардык паразитология жана фармакология.

РЕЗЮМЕ

диссертационной работы Эшимбекова Тимура Темирболотовича на тему: «Фармако-токсикологическая характеристика аливека», на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по специальности 03.02.11-паразитология

Ключевые слова: аливек, овца, мышь, мониезиоз, трихостронгилидозы, доза.

Объект исследования: аливек, альбендазол, ивермектин, цеолит, овца, антигелминтики, гельминты.

Цель работы: разработка высокоэффективного, экологически безопасного препарата с высокой противопаразитарной активностью, широким спектром действия.

Методы исследований: гельминтологический, токсикологический.

Полученные результаты и их новизна: На основании комплексных фармако - токсикологических и гематологических исследований установлено, что препарат аливек не обладает гепатотоксическим действием, аллергенной активностью, определены параметры острой и подострой его токсичности, препарат не влияет на центральную нервную систему, на сердце, на морфологический состав и лейкоцитарную формулу крови, на биохимический состав крови, по антигельминтной активности не уступает лучшим зарубежным аналогам.

Показано, что цеолиты, являясь универсальным адсорбентом, не изменяют антигельминтную эффективность альбендазола и ивермектина, пролонгируют действие альбендазола и ивермектина, тем самым повышают их эффективность против паразитов.

Область применения: ветеринарная паразитология, фармакология.

SUMMARY

of the dissertation of Eshimbekov Timur Temirbolotovich on the theme, «Pharmako-toxicologikal characteristics of the Alivec» on competition of a scientific degree of the candidate of veterinary sciences on the specialty 03.02.11-parasitology

Key words: alivec, sheep, mouse, monesia, trichostrongylids, dose.

Object of research: alivec, albendasoli, ivermectini, zeolite, sheep, anthelmintics.

The aim of the work: development of new highly effective ecologically safe products with high antiparasitic activity.

Methods of research: helminthological, toxicological.

The received results and their novelty: On the basis of a comprehensive pharmaco-Toxicological and hematological studies have shown that Alivek does not have hepatotoxic effects, allergenic activity, the parameters of acute and subacute toxicity, no effect on the Central nervous system, heart, on the morphological

composition and leukocyte formula of blood, biochemical blood composition, and their anthelmintic activity is not inferior to the best foreign analogues.
It is shown that zeolites, as a universal adsorbent, will not change the effectiveness of albendazole and ivermectin. Zeolites improves the efficiency of the drug and prolong the action of the albendazole and ivermectin.

Field of application: veterinary parasitology and pharmacology.

Подписано в печать 11.05.2018г.
Формат 1/16 печать офсетная
Объем 1,25
Тираж 100

Издательство “Аракет принт”
г. Бишкек, ул.Раззакова 49