

**ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ  
ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ УААН**

**БЕРЕЗОВСЬКИЙ АНДРІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 619:616. 99-084/-885:615

**ТЕОРЕТИЧНІ І ПРАКТИЧНІ ОСНОВИ СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ  
ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ  
ІНВАЗІЙНИХ ХВОРОБ ТВАРИН**

16. 00. 11 – паразитологія, гельмінтологія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
**дисертації на здобуття наукового ступеня**  
**доктора ветеринарних наук**

Харків – 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі паразитології та тропічної ветеринарії Національного аграрного університету Кабінету Міністрів України та Товаристві з обмеженою відповідальністю “Німецько-українська науково-виробнича фірма “Бровафарма”

**Науковий консультант** – доктор ветеринарних наук, професор  
**Галат Владислав Федорович**, Національний аграрний університет, завідувач кафедри паразитології та тропічної ветеринарії

**Офіційні опоненти:**

доктор ветеринарних наук, професор **Тараненко Іван Лукич**,  
Одеський державний аграрний університет, професор кафедри епізоотології та паразитології;

доктор ветеринарних наук, старший науковий співробітник  
**Машкей Ігор Анатолійович**, Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини УААН, завідувач відділу паразитології;

доктор ветеринарних наук **Коцюмбас Ігор Ярославович**,  
Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, заступник директора з наукової роботи.

**Провідна установа** Львівська державна академія ветеринарної медицини ім. С.З. Гжицького, кафедра паразитології та рибництва Міністерства аграрної політики України, м. Львів

Захист відбудеться “20” травня 2003 р. о 9-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.359.01 в Інституті експериментальної і клінічної ветеринарної медицини УААН за адресою: 61023, м. Харків, вул. Пушкінська, 83.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту експериментальної і клінічної ветеринарної медицини УААН, м. Харків, вул. Пушкінська, 83.

Автореферат розісланий “19” квітня 2003 року

Вчений секретар спеціалізованої  
вченої ради, доктор ветеринарних наук

Бабкін А.Ф.

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Успішна боротьба з інвазійними хворобами тварин можлива лише за наявності високоефективних ветеринарних лікарських засобів (Бессонов А.С., 1997; Taylor M., 2000). Проте арсенал вітчизняних протипаразитарних препаратів досить обмежений. За останнє десятиліття науково-виробничі установи країни запропонували досить обмежену кількість нових лікарських засобів. Це привело до насичення ринку в Україні дорогими імпортованими ветеринарними препаратами. Нерідко рекомендації щодо їх застосування розроблені без урахування існуючих умов виробництва продукції тваринництва, наявної епізоотичної ситуації, резистентності тварин та екологічного впливу місцевих факторів (Артеменко Ю.Г., 1996). Це, в свою чергу, в наших умовах є однією з причин їх низької ефективності (Шеховцов В.С., Приходько Ю.О., Луценко Л.І., 1998).

Терапевтична ефективність ветеринарних препаратів залежить у першу чергу від хімічної активності діючої речовини, важкості патологічного процесу та фізіологічного стану організму тварин. Проте експериментально доведено, що суттєве значення також мають лікарська форма та технологія виготовлення препаратів, їх фізичний стан, властивості складових компонентів і шляхи введення в організм (Parrak V., Zeikova S., 1982; Березкина С.В., Саушкин В.В., 2001). Отже, поряд зі створенням нових протипаразитарних препаратів, не менш важливим фактором є удосконалення технології виготовлення існуючих лікарських засобів.

Задовольнити потреби населення країни в продуктах високої санітарної якості та створити експортний потенціал виробів із тваринницької продукції, здатного витримувати жорсткі умови європейських стандартів, неможливо без гарантованого ветеринарного благополуччя галузі щодо зооантропонозів та паразитозів сільськогосподарських тварин. Забезпечення власників тварин необхідним асортиментом ефективних засобів боротьби з інвазійними хворобами, недорогих за ціною, в зручних для застосування форм – шлях до подальшого розвитку тваринництва. Досягнути цього можна тільки при розробці та виробництві високоефективних дешевих вітчизняних лікарських засобів чи вдосконалення вже відомих ветеринарних препаратів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконувалася відповідно до: наказу Головного Державного інспектора ветеринарної медицини України “Про розробку програм щодо виробництва ветеринарних препаратів на підприємствах України” за №1/3 від 10.01. 1993 р. Вона є окремим фрагментом цілого ряду наукових програм, а саме: Міждержавної науково-технічної програми із проблем ветеринарної паразитології на 2001-2005 рр., розділу “Наукові основи вдосконалення та створення нових високоефективних і екологічно безпечних методів боротьби з паразитарними хворобами в країнах СНД”; галузевої науково-технічної програми УААН на 2001-2005 рр. “Забезпечення ветеринарно-санітарного благополуччя в Україні”, напряму “Високоефективні системи захисту сільськогосподарських тварин від хвороб” (№ держреєстрації 0101V002826); науково-виробничих програм Національного аграрного університету “Прогноз розповсюдження підшкірних оводів у різних зонах України, вдосконалення методів діагностики, лікування та профілактики гіподермозу великої рогатої худоби” (№ держреєстрації 0197V007114), “Бабезіоз собак (епізоотологія, патогенез та заходи боротьби)” (№ держреєстрації 0100V002839), “Сетаріоз великої рогатої худоби (епізоотологія, патогенез, імунітет, розробка заходів боротьби і профілактики)” (№ держреєстрації 0101V003463).

**Мета і завдання досліджень.** Мета досліджень – розробити теоретичні основи та клініко-експериментальне обґрунтування створення нових лікарських форм вітчизняних

хіміотерапевтичних препаратів для лікування і профілактики інвазійних хвороб тварин та широке впровадження їх у практику ветеринарної медицини.

Для досягнення цієї мети необхідно вирішити такі завдання:

- провести моніторинг стану виробництва лікарських засобів в Україні та розвинутих країнах світу й вивчити потреби внутрішнього ринку в окремих протипаразитарних препаратах;

- відпрацювати на основі клініко-експериментальних досліджень і виробничих випробувань технологію виготовлення лікарських форм протипаразитарних препаратів, які б за показниками ефективності та безпечності не поступалися зарубіжним аналогам, в той же час були дешевшими;

- визначити терапевтичну ефективність розроблених препаратів при основних інвазійних хворобах тварин;

- дослідити вплив розроблених препаратів на організм тварин;

- вивчити фармакокінетику антигельмінтиків на продуктивних тваринах та встановити їх каренцію;

- розробити нормативну документацію на виготовлення й застосування запропонованих лікарських форм: настанови по застосуванню, технічні умови, технологічні регламенти;

- встановити економічну ефективність запропонованих протипаразитарних засобів.

*Об'єкт дослідження:* тварини (велика і дрібна рогата худоба, коні, свині, собаки, коти, кури, фазани, білі щурі та миші); збудники паразитарних хвороб (гельмінти, кліщі, комахами та їх личинки, найпростіші організми); продукти хімічного синтезу (альбендазол, бензалконіум хлорид, вермитокс, диміназен ацетурат, івермектин, клозантел, левамізол, ніклозамід, оксibenдазол, празиквантел, триклабендазол, фенбендазол);

*Предмет дослідження:* розробка лікарських форм хіміотерапевтичних препаратів, визначення їх протипаразитарних властивостей, впливу на організм тварин та оцінка економічної ефективності.

*Методи дослідження:* загальноприйняті гельмінтоскопічні методи (овоскопія, гельмінтоскопія, гельмінтоларвоскопія); гематологічні, імунологічні, біохімічні та токсикологічні тести. Фармакологічну сумісність створених комплексних препаратів визначали методом часопролітної плазмово-десорбційної мас-спектрометрії. Динаміку розподілу антигельмінтиків в органах і тканинах та терміни їх виведення з організму продуктивних тварин відслідковували за допомогою хроматографічних досліджень.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше в Україні на підставі клініко-експериментальних досліджень обґрунтовано розробку нових комбінацій фармацевтичних субстанцій при конструюванні протипаразитарних лікарських засобів для ветеринарної медицини. Досліджено їх вплив на організм тварин, встановлено їх терапевтичну ефективність та доведено економічну доцільність застосування. Розроблено чи вдосконалено технології виробництва цих лікарських форм.

На основі методу мас-спектрометричного моделювання та принципу синергізму діючих речовин і складових частин вперше створено вітчизняні комплексні антигельмінтики широкого спектру дії та розроблено зручні форми упакування для індивідуального застосування хворим тваринам (бровадазол-плюс, брванол, брванол-плюс, комбітрем).

Вперше запропоновано новий комплексний вітчизняний препарат комбітрем, що згубно діє не тільки на статевозрілі, а й на личинкові стадії розвитку фасціол та відпрацьовано технологію виготовлення трьох його лікарських форм.

Доведена пряма кореляція ефективності дегельмінтизації худоби хворої на фасціольоз в залежності від інтенсивності інвазії. Запропоновані зміни до настанов по застосуванню стосовно існуючих препаратів щодо боротьби з цією хворобою.

Досліджено фармакокінетику найбільш застосовуваних антигельмінтиків і встановлено терміни їх виведення з організму продуктивних тварин.

Розроблено нову схему використання мінімальних доз бровермектину при ранній хіміотерапії гіподермозу великої рогатої худоби, що дозволяє суттєво зменшити затрати на проведення лікувально-профілактичних заходів.

Експериментально доведено ефективність бровермектину і бронтелу для дегельмінтизації великої рогатої худоби, ураженої сетаїями.

Розроблено новий метод застосування бронтелу для лікування домашніх тварин, хворих на отодектоз. Обґрунтовані його терапевтичні дози та доведено їх нешкідливість для організму тварин.

Вдосконалено хіміотерапію бабезіозу собак. Нова схема введення азидин-вет дозволила уникати його негативного впливу на організм тварин, характерного для лікарських форм на основі диміназону ацетурату.

Встановлено новий дезінвазійний ефект дезінфектанту на основі бензалконіум хлориду – бровадезу-20. Відпрацьовано дози й експозиції використання робочих розчинів та доведено його переваги у порівнянні з іншими дезінвазійними препаратами.

Наукова новизна виконаної роботи підтверджена п'ятьма патентами на винаходи.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведені моніторингові та маркетингові дослідження зовнішнього й внутрішнього ринку протипаразитарних засобів підтвердили необхідність створення в Україні їх промислового виробництва. В процесі виконання дисертаційної роботи автором розроблено нормативу документацію та організовано серійне виробництво 26 лікарських форм 11 хіміотерапевтичних препаратів. За механізмом основної дії вони відносяться до різних груп: антигельмінтики (бровадазол, бровальзен, бровадазол-плюс, бровалевамізол, брованол, брованол-плюс і комбітрем); комплексні протипаразитарні препарати з політропною інсектицидною та антигельмінтною діями (бронтел, бровермектин); антипротозойний препарат (азидин-вет) та дезінфектант з вираженими дезінвазійними властивостями (бровадез-20). Їх виробництво істотно зменшило залежність держави від імпорту аналогічних препаратів, а за рахунок низьких цін вони є більш доступними для споживачів.

Результати досліджень знайшли відображення: в підручнику “Паразитологія та інвазійні хвороби тварин” (2003); посібниках “Препарати для ветеринарної медицини” (1995), “Лікарські препарати нового покоління для ветеринарної медицини” (2000); “Атлас гельмінтів тварин” (2001), “Довідник лікаря ветеринарної медицини” (2003); рекомендація “Рекомендації про заходи боротьби з гельмінтозами жуйних тварин”, затверджених Секцією ветеринарної медицини науково-методичної ради Мінагрополітики України (протокол №1 від 26.12. 2001 р.); “Діагностика та заходи боротьби з бабезіозом собак”, затверджених Вченою радою Національного аграрного університету (протокол №5 від 27.12.2001 р.); “Методичні вказівки з діагностики філяріатозів тварин та стратегія основних лікувально-профілактичних заходів при них”, затверджених Державним департаментом ветеринарної медицини Мінагрополітики України №15-1-1/1630 від 23.08.2002 р.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант розробив і запропонував нові науково обґрунтовані підходи в розробці і випуску різних лікарських форм ветеринарних препаратів на основі застосування методу мас-спектрометричного моделювання.

Дисертант самостійно провів аналіз наукової літератури, власноручно сформулював плани наукових досліджень, розробив програми і календарні графіки, методи та схеми проведення дослідів. Брав безпосередню участь у проведенні експериментів, провів статистичну обробку й узагальнення одержаних результатів, сформулював висновки та практичні рекомендації для виробництва, а також особисто розробив настанови по застосуванню запропонованих препаратів, технологічні регламенти та технічні умови на їх

виготовлення.

Ряд виробничих та лабораторних експериментів дисертант провів спільно з науковими співробітниками, які є співавторами окремих публікацій, що включені до списку робіт, виконаних за темою дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали дисертаційної роботи були представлені та обговорені на: науково-практичній конференції паразитологів України (м. Київ, 3-5 листопада 1999 р.); VIII European Multicolloquium of Parasitology (Poznan, 10-14 September 2000); науковій конференції професорсько-викладацького складу, наукових співробітників і аспірантів НАУ (м. Київ, 15-16 березня 2001 р.); 5-му з'їзді паразитологів України (м. Харків, 5-6 квітня 2001 р.); Всеросійській науковій конференції “Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями” (м. Москва, 23-24 травня 2001 р.); міжнародній науковій конференції “Сучасна аграрна наука: напрямки, проблеми і шляхи їх вирішення” (м. Львів, 2001); Міжнародній науково-практичній конференції, присвяченій 70-річчю від дня народження А.І. Собка (сmt. Новий Світ, 17-19 вересня 2001 р.); науково-практичній конференції “Сучасні ветеринарні та технологічні аспекти свинарства” (м. Київ, 28-29 березня 2002 р.); науковій конференції “Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями (зоонозы)” (м. Москва, 22-23 травня 2002 р.); 1-й міжнародній науково-практичній конференції з питань зооветеринарного бізнесу (м. Ялта, 17-19 червня 2002 р.); XII конференції Українського наукового товариства паразитологів (м. Севастополь, 10-12 вересня 2002 р.); Міжнародній науково-практичній конференції “ІЕКВМ – 80 років на передовому рубежі ветеринарної науки” (м. Харків, 15-19 жовтня 2002 р.).

**Публікації.** За матеріалами опубліковано 50 робіт (17 одноосібних), в тому числі: одному підручнику, 3 довідкових посібниках, 3 методичних рекомендаціях, 25 статтях, опублікованих у фахових наукових виданнях, перелік яких затверджено ВАК України, 5 патентах на винахід, 4 зарубіжних виданнях, 7 матеріалах і тезах конференцій.

**Обсяг і структура дисертації.** Робота викладена на 451 сторінках комп'ютерного друку, ілюстрована 56 таблицями, 35 рисунками і складається із: вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів експериментів, висновків та рекомендацій виробництву, список використаних джерел 616 найменувань, у тому числі 142 іноземних, та 40 додатків.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи досліджень.** Експериментальна частина, апробація та виробнича перевірка результатів досліджень проводилась протягом 1993-2003 рр. у науково-виробничій фірмі “Бровафарма” (м. Бровари Київської обл.), на кафедрі паразитології та тропічної ветеринарії НАУ, в лабораторіях паразитології і диференційної діагностики ІЕ УААН (м. Рівне), в лабораторіях паразитології і токсикологічного моніторингу ІЕКВМ УААН (м. Харків).

Науково-виробничі дослідження з вивчення ефективності нових лікарських форм препаратів виконані в господарствах Київської, Житомирської, Полтавської, Рівненської, Тернопільської, Сумської та Харківської областей. Об'єктом досліджень були 2054 тварини, в тому числі: свині – 618, велика рогата худоба – 964, вівці – 106, коні – 99, домашні тварини (собаки, коти) – 96, птахи (кури, фазани) – 110, лабораторні тварини (білі миші, щури) – 98. В експериментах були використані фармацевтичні субстанції:

- фенбендазол (хімічна назва метил-5-(феніл-тіо)-бензimidазол-2-карбамат);
- альбендазол (5-(пропіл-тіо)-1-п-бензimidазол-2-іл-карбамат);
- триклабендазол (6-хлор-5-(2,3-дихлорфенокси-)-2-метил-тіо-бензimidазол);

– оксibenдазол (5-пропокси-бензимідазол-2-метил-4-карбамат).

Ці хімічні сполуки відносяться до групи бензимідазолів.

Івермектин (у хімічному відношенні визначається як суміш з вмістом не менш як 80% 22,23-дигідроавермектину В1<sub>a</sub> і не більш як 20% 22,23-дигідроавермектину В1<sub>b</sub>), відноситься до групи макроциклічних лактонів;

– левамізолу гідрохлорид (Д, L-2,3,5,6-тетрагідро-6-феніл-імідазо-(2,1-в) тiazол-гідрохлорид), відноситься до групи тетраімідазолів;

– клозантел (N-{5-хлор-4-[(4-хлоро-феніл)ціанметіл]-2-метілфеніл}-2-гідроокси-3,5-дійодбензамід), відноситься до групи саліциланілідів;

– ніклозамід (2,5-дихлор-4-нітросаліциланілід), відноситься до групи саліциланілідів;

– празиквантел (2-циклогексилкарбоніл-1,3,4,6,7,11b-гексагідро-2H-піразино[2,1a]-ізохінолінол), відноситься до групи піразинізохінолінів;

– диміназен ацетурат (1,3-біс[4-гуаніл-феніл]триазиндиацетурат), відноситься до сполук ацетингліцину;

– бензалконіум хлорид (алкол-2-метіл-бензіл-амонію хлорид), відноситься до четвертинних солей амонію з групи амінових похідних.

З метою виявлення екстенсефективності (ЕЕ) та інтенсефективності (ІЕ) препаратів проби калу відбирали безпосередньо після дефекації або індивідуально з прямої кишки. Одержаний матеріал досліджували стандартизованим методом Г.А. Котельникова і В.М. Хренова (1980), з насиченим розчином гранульованої аміачної селітри, за методикою А.Й. Меремінського та

І.Я. Глузмана (1976), стандартним методом послідовних промивань або його модифікацій (В.Н. Трач, 1992). Визначення виду гельмінтів проводили за формою, кольором та іншими характеристиками їх яєць, поданих у довіднику (D. Thienhont et. al., 1990). Ступінь обсіменіння яйцями гельмінтів об'єктів навколишнього середовища, пов'язаних з утримуванням свиней визначали за методом А.І. Корчагіна (1986). Інтенсивність гельмінтозної інвазії встановлювали методом підрахунку кількості яєць в 1 г фекалій за допомогою мікроскопу при малому збільшенні або методом підрахунку кількості гельмінтів під час неповного гельмінтологічного розтину тварин.

Діагноз на саркоптоз підтверджували мікроскопічними дослідженнями зскрібків шкіри від хворих свиней за методикою В.Ф. Галата і В.О. Євстаф'євої (2002).

При створенні комплексних протипаразитарних препаратів в якості основного методу використовували часопролітну плазмово-десорбційну мас-спектрометрію (ПДМС) за методом А.В. Лисиці та співавт. (1998). Ідентифікацію та оцінку стану діючих речовин у сумішах, їх хімічну сумісність, аналіз компонентного складу субстратів різного походження проводили за характером мас-спектрів, інтенсивністю та співвідношенням комплексу піків, аддуктів, асоціатів, похідних.

Для виявлення мутагенного впливу запропонованих антигельмінтиків застосовували методику L.E. Ford et J.U. Hamerton (1956). Досліди проводили на семи групах білих щурів. Мутагенну дію оцінювали шляхом порівняння частоти та спектра хроматосомних аберацій у дослідних і контрольній групах тварин. Спостереження за хромосомами проводили під мікроскопом “Jenamed-2” (X1000). Від кожного щура аналізували по 50 зафарбованих метафазних пластинок. Облік аберацій хромосом проводили згідно з рекомендаціями ВООЗ (1986).

Фармакокінетику і фармакодинаміку бровальзену та бровадазолу вивчали на свинях, вівцях, коровах і курях. Хроматографічні дослідження проб на наявність препаратів в органах, тканинах, а також у молоці та яйцях дослідних тварин проводили за методикою розробленою співробітниками лабораторії токсикологічного моніторингу ІЕКВМ УААН (патентна заявка).

Дослідження з щодо виявлення резистентності ціастомін до антигельмінтних

лікарських засобів проводили на Дібрівському кінному заводі, Полтавської області. Для визначення резистентності стронгілід використовували тест зменшення кількості яєць у фекаліях (faecal egg count reduction test – FECRT, 1991). Для дослідження були розроблені дисертантом бензimidазольні препарати: бровальзен і бровадазол і порівнювали їх дію з лікарськими засобами на основі авермектину: універм (0,2% аверсектин, порошок) та еквісект (1% аверсектин, паста) виробництва НВО "Фармбіомед" (Росія).

Морфологічні, біохімічні та імунологічні дослідження крові проводили в ННІ ветеринарної медицини, якості і безпеки продукції АПК НАУ, ІЕ УААН, ІЕКВМ УААН, Центральній державній лабораторії ветеринарної медицини. Кількість еритроцитів та вміст гемоглобіну визначали за допомогою КФК згідно інструкції. Кількість лейкоцитів підраховували в камері Горяєва. Лейкограми та абсолютний вміст популяцій лейкоцитів вираховували за загальноприйнятими методиками (Чумаченко В.Ю. та співавт., 1990), швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) – за методом Панченкова Т.П. (1984). Вміст загального білка визначали рефрактометричним методом за Рейссом (1971), вміст кальцію – трилонометричним методом за Луцьким Д.Я. (1968), загальний та неорганічний фосфор – за методом Брігса у модифікації Іванівського С.Д. (1987), лужний резерв – за методом, описаним Прохоровським М.І. (1982). Показники резервної лужності та каротину встановлювали за загальноприйнятими методиками, відносний та абсолютний вміст імуно-компетентних клітин Т- і В-лімфоцитів – за методикою Чернушенка Є.Ф. та співавт. (1988). Рівень імуноглобулінів у крові визначали методом радіальної імунодифузії за Манчіні (1990) з використанням відповідних діагностику мів (Чехія), бактерицидну та лізоцимну активність сироватки крові – за загальноприйнятими методами (Ю.М. Марков, В.Ю. Чумаченко, 1990). Визначення активності АсАТ (К.Ф.2.6.1.1.) і АлАТ (К.Ф.2.6.1.2.) проводили за Reiman et Frankel у модифікації А.М. Ошековича і Б.І. Мільнера (1965).

Дезінвазійні властивості бровадезу-20 вивчали за методикою А.П. Сімонова та співавт. (1983). Об'єктом для цих досліджень були яйця нематод *Toxascaris leonina*, які виділяли з матки самок гельмінтів. Їх культивували до інвазійної стадії за методикою П.А. Астаф'єва та співавт. (1983). Біологічні проби ставили на білих мишах.

Статистичну обробку цифрових показників отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням програм Microsoft Excel for Windows 2000.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ АНАЛІЗ

**Моніторинг виробництва протипаразитарних препаратів у світі та в Україні.** За даними COMISA (Всесвітня конфедерація виробників ветеринарних лікарських засобів), у 1990 р. було продано ветеринарних препаратів на суму 7,65 млрд. доларів. Надалі спостерігалось щорічне зростання реалізації, пік якої (11,25 млрд. доларів) був зафіксований в 1999 році. У наступні роки відмічалось деяке зменшення об'ємів продажу лікарських засобів. В 2001 р. вони становили 11,05 млрд. доларів, з них 3,15 млрд. (28,5%) були протипаразитарні препарати. В структурі реалізації антигельмінтиків найбільшим попитом користувались препарати макроциклічних лактонів (51,6%), бензimidазолів (21,7%), імідазолтіазолів (16,5%), похідні інших груп становили 10,2%.

В Україні подібна статистика тільки починає вестися. Виробництво субстанцій ацемідофену, фенасалу, кремнефтористого натрію та ряду препаративних форм антигельмінтиків на їх основі, протягом 1993-1995 рр. було зупинено. В подальшому наповнення ринку відбувалося за рахунок імпорту та поступового нарощування виробництва вітчизняних препаратів.

Станом на 01.07.2002 р. загальна кількість зареєстрованих імпортованих протипаразитарних препаратів складала 149 найменувань, у тому числі: 63 – антигельмінтики, 47 – інсектициди, 13 – кокцидіостатики та 26 – інші лікарські засоби для знищення з екто- та



ендопаразитів тварин. Із загальної кількості антигельмінтних засобів, 45 лікарських форм (71,4%) виготовлено на основі лише трьох діючих речовин: альбендазолу, левамізолу та авермектинів. Аналогічна картина спостерігається при аналізі лікарських засобів, що належать до інших груп. Це свідчить про низький рівень маркетингових досліджень українського ринку ветеринарних препаратів з боку більшості присутніх на ньому імпортерів. Не краще аналізують його і вітчизняні виробники, які за останні три роки придбали технічні умови для виготовлення 15 препаратів на основі лише одного альбендазолу.

За даними корпорації “Укрзооветпромстач” у загальній реалізації ветеринарних препаратів у 2002 році протипаразитарні становили 15,5%. Переважна більшість їх – вітчизняного виробництва. В об’ємі реалізації антигельмінтиків найбільший відсоток займали бензimidазоли (74,7), imidазолтіазоли – (6,9), макроциклічні лактони (3,1), інших хімічних груп – 15,3%. Така структура суттєво відрізняється від світової. Це можна пояснити в першу чергу вартістю препаратів. Так дегельмінтизація худоби бензimidазолами обходиться в 1,5-3 рази дешевше, ніж препаратами інших груп.

**Ефективність лікарських форм на основі фенбендазолу.** Лікарські форми: порошок, таблетки, капсули. (Настанова по застосуванню №15-14/50 від 13.08.1993 р. і ТУ У 46.15.316-98) та бровадазол-гель у шприцах-тубах – для коней (Настанова по застосуванню №15-14/2 від 20.01.2003 р.).

Ефективність бровадазолу та оцінку його впливу на продуктивність і збереження тварин вивчали на свинопоголів’ї племферми СВАП “Агрофірма Калита” (Київська обл.). В експерименті використали відлучених від маток 104 поросята, віком 65-70 діб, масою тіла 11,3-14,8 кг. Екстенсивність їх зараження гельмінтами перед початком досліду становила: аскарисами – 100%, езофагостомами – 26,9%, трихурісами – 43,3%. Дослідним групам застосовували бровадазол у дозі 8 г на тварину, що за діючою речовиною (ДР) становило 30 мг/кг маси тіла – груповим методом. Попередньо антигельмінтик змішували з такою кількістю комбікорму: для першої дослідної групи – однодобовий раціон, для другої групи – тридобовий раціон, для третьої групи – семидобовий раціон. Згідно результатів досліджень на 30-ту добу після дегельмінтизації у поросят першої групи по аскарисах ЕЕ становила 60%, ІЕ – 92,7%; по езофагостомах – 100 %; по трихурісах ЕЕ – 54%, ІЕ – 83,4%; у тварин другої і третьої груп по всіх видах збудників – ЕЕ та ІЕ становили 100%. На 60-ту добу у першій і другій групах яйця аскарисів знаходили в половини тварин, у третій групі – тільки в чотирьох поросят (15,4%). У контрольній групі за експериментальний період інвазованість тварин гельмінтами не знижувалася, на санітарний забій було вибракувано 5 поросят (19,2%). З першої дослідної групи за цей час було вибракувано дві (7,7%), а з другої і третьої – по одній тварині (3,8%).

Середньодобовий приріст дослідних тварин на 25,8-29,2% перевищив аналогічні показники поросят контрольної групи. Таким чином, бровадазол при кишкових нематодозах, особливо в подрібнених дозах, забезпечує краще збереження свинопоголів’я, сприяє збільшенню їх продуктивності.

**Ефективність лікарських форм на основі альбендазолу.** Лікарські форми: порошок, емульсія, таблетки (Настанова по застосуванню №15-14/59 від 09.09.1994 р. та № 15-14/481 від 18.10.2002 р. і ТУ У 46.15.314-98).

Визначення антигельмінтної ефективності бровальзену здійснювали на 9 вівцях спонтанно інвазованих фасціолами. Їх розділили на 2 групи. Дослідним тваринам (n=5) згодували бровальзен з кормом у дозі 1,3 г/10 кг маси тіла. У тварин відбирали проби крові та фекалій до початку експерименту, а також через 7 і 14 діб після дегельмінтизації. Гельмінто-овоскопічні дослідження показали високу ефективність бровальзену. Так, через 14 діб після дегельмінтизації у 4-х овець яйця трематод не виявлено. В однієї тварини тривало виділення яєць фасціол, проте їх кількість зменшилася у 4 рази. В той же час в овець контрольної групи

(n=4) показники екстенсивності та інтенсивності інвазії не знижувалися.

Вивчення динаміки вмісту еритроцитів показало тенденцію зниження їх у тварин дослідної групи – з  $8,92 \pm 0,69$  до  $8,01 \pm 0,42$  Т/л. Показники гемоглобіну коливалися у межах  $9,71 \pm 0,31$  –  $9,79 \pm 0,33$  г/л крові. В овець контрольної групи вміст гемоглобіну вірогідно ( $P > 0,05$ ) знизився із  $10,49 \pm 0,24$  до  $9,37 \pm 0,37$  г/л.

Кількість лейкоцитів у тварин дослідної групи була в межах  $8,22 \pm 0,76$  –  $8,27 \pm 0,62$  Г/л. В овець контрольної групи кількість лейкоцитів зменшилася з  $7,6 \pm 0,76$  до  $6,47 \pm 0,13$  Г/л ( $P > 0,05$ ). Абсолютний вміст сегментоядерних нейтрофілів під час досліду був у межах  $1,73 \pm 0,21$  –  $2,09 \pm 0,24$  (дослідна) та  $1,52 \pm 0,16$  –  $2,22 \pm 0,29$  Г/л (контрольна група).

Абсолютний та відносний вміст Т-лімфоцитів в овець дослідної групи був відповідно в межах  $0,71 \pm 0,11$  –  $0,87 \pm 0,09$  Г/л та  $13,55 \pm 1,04$  –  $14,87 \pm 1,06\%$ . Ці ж показники у тварин контрольної групи становили  $0,58 \pm 0,14$  –  $0,79 \pm 0,15$  Г/л та  $14,06 \pm 0,58$  –  $15,5 \pm 0,25\%$ .

Показники абсолютного вмісту В-лімфоцитів також суттєво не відрізнялися:  $0,38 \pm 0,05$  –  $0,45 \pm 0,5\%$  – у дослідних та  $0,44 \pm 0,08$  –  $0,43 \pm 0,04\%$  – у контрольних тварин.

У тварин дослідної групи вміст загального білка був вищим, ніж у контрольній. Кількість імуноглобулінів у тварин контрольної групи протягом експерименту дещо знизилася. На основі одержаних даних можна зробити висновок, що бровальзен у рекомендованих терапевтичних дозах не впливає на основні показники клітинного та гуморального імунітету дегельмінтизованих тварин.

Вивчення ефективності бровальзену в комбінації з імуномодулятором левамизолом при фасціольозно-парамафістоматозній інвазії великої рогатої худоби провели на молочно-товарній фермі ПОСП “Колос” (с. Нижня Котельня, Житомирська обл.). В експерименті було використано 110 корів чорно-рябої породи віком 3–5 років. З них було сформовано дві дослідні групи (n=50) та одну контрольну (n=10).

Тваринам першої групи давали бровальзен із розрахунку 100 мг ДР/10 кг. Другій групі застосовували препарат з умовною назвою "бровальзен-плюс", доза якого на 10 кг маси тіла становила 100 мг альбендазолу та 30 мг левамизолу гідрохлориду.

Інтенсивність фасціольозної інвазії до дегельмінтизації та через 21 добу після неї суттєво змінилася. Стосовно фасціол більш ефективною виявилася комбінація бровальзену з левамизолом, проте обидва препарати були малоефективними щодо статевозрілих парамфістом. Аналіз гематологічних показників свідчить, що в кожній з груп відмічено деякі зміни в крові тварин щодо вихідних даних. Так, наприклад, у тварин першої групи відбулося достовірне збільшення гемоглобіну на 2,8% та сегментоядерних нейтрофілів на 1%. У той же час спостерігали зменшення еозинофілів на 5% ( $P < 0,001$ ) і моноцитів – на 3% ( $P < 0,01$ ). У другій групі зареєстровано збільшення гемоглобіну на 8,6% ( $P < 0,01$ ), еритроцитів на 1,4%, сегментоядерних нейтрофілів на 8% ( $P < 0,01$ ) та моноцитів на 3%.

**Ефективність бронтелу.** Бронтел-10% лікарська форма – ін’єкційний розчин (Настанова по застосуванню №15-14/12 від 10.02.1998 р. і ТУ У 46.15.320-98).

У жуйних тварин, коней, собак і кролів лікарський засіб викликає загибель членистоногих (кліщі, личинки оводів), нематод органів травлення та їх личинок, а також трематод (статевозрілі фасціоли, дикроцелії та більшість їх личинок на пізніх стадіях розвитку).

Ефективність бронтелу при фасціольозі великої рогатої худоби з високим ступенем її інвазованості вивчали на тваринах КСП “Білокоровичиське” Олевського району Житомирської області. Дослід проводили на 48 коровах, віком 2,5–5 років. Тваринам трьох дослідних груп (n=12) внутрішньом’язово вводили бронтел-10% у дозі  $0,25 \text{ см}^3$ ,  $0,4$  та  $0,5 \text{ см}^3/10 \text{ кг}$ . Протягом тижня після дегельмінтизації за коровами вели клінічний нагляд.

До дегельмінтизації та через 21 добу провели дослідження фекалій тварин всіх груп. В

дозах 0,25; 0,4 і 0,5 см<sup>3</sup>/10 кг маси тіла ЕЕ антигельмінтика становила відповідно 75, 83,3 і 91,7%, а ІЕ – 79,7; 94,1 і 97,1%. Кількість яєць фасціол у фекаліях тварин контрольної групи до і в кінці досліду не змінилася. Антигельмінтик не викликав змін у клінічному стані тварин.

**Ефективність бровермектину.** Лікарські форми: розчин для ін'єкцій і капсули (Настанова по застосуванню №15-14/188 від 19.10.1999 р., та № 15-14/143 від 12.03.2003 р. і ТУ У 24.4.14332579.05-03) та бровермектин-гель для коней (Настанова по застосуванню №15-14/1 від 20.01.2003 р.).

Дослід проводили на молодняку великої рогатої худоби в кількості 210 голів, віком 1,5-2 роки, вагою 250–400 кг у САПЗТ ім. Мічуріна та “Дубровський” Шосткінського району Сумської області. Обробку великої рогатої худоби проти личинок першої стадії підшкірних оводів провели 26.11.1999 р. Тваринам першої, другої і третьої дослідних груп підшкірно вводили відповідно бровермектин, баймек або дектомакс у дозі 1 см<sup>3</sup>/50 кг маси тіла. Проти личинок другої та третьої стадії розвитку підшкірних оводів обробку провели 19.02. 2000 р. Для цього використали зазначені вище лікарські засоби, які ввели тваринам четвертої, п'ятої і шостої дослідних груп (n=30) в аналогічних дозах.

Ефективність результатів хіміотерапії тварин визначали 28.04.2000 р. На ранній стадії хвороби найбільш ефективним виявився бровермектин (ЕЕ – 96,7%, ІЕ – 99%).

Хіміотерапія тварин зазначеними препаратами на пізніх стадіях перебігу хвороби була менш ефективною і становила: ЕЕ – 75-76%, ІЕ – 87-91%. Це відповідно на 5-19% та 4-12% нижчі показники в порівнянні з ефективністю цих же лікарських засобів при ранній хіміотерапії.

Встановлено, що в терапевтичній дозі бровермектин не спричиняє помітних змін у показниках крові тварин. Так, кількість еритроцитів і вміст гемоглобіну у пробах крові до обробки бровермектином становила 2,9±0,2 Т/л і 7,48±0,63 г/л, а через 14 днів після застосування лікарського засобу – відповідно 3,0±0,22 Т/л і 7,72±0,64 г/л (P<0,05). Вміст лейкоцитів залишався майже на однаковому рівні (відповідно 8,8±0,71 і 8,7±0,73 Г/л). Бактерицидна активність сироватки крові до обробки худоби препаратом у дослідній і контрольній групах становила 43,4±1,9% і 44,4±1,1%, а після дегельмінтизації тварин – відповідно 42±1,6% і 44,5±1,1%. Аналогічну картину спостерігали при дослідженні лізоцимної активності сироватки крові. Таким чином, одержані дані свідчать, що бровермектин не спричиняє негативних змін в організмі великої рогатої худоби.

Ефективність зменшених доз бровермектину при ранній хіміотерапії гіподермозу великої рогатої худоби вивчали на фермі СВК “Біла Криниця” Кременецького району Тернопільської області в період з листопада 2000 р. до квітня 2001 р. Протягом попереднього літнього сезону 190 корів господарства, віком від 2,5 до 5 років перебували в літніх таборах та на випасах. Більшість тварин мали середню вгодованість і масу тіла від 380 до 450 кг. Дослідним тваринам (n=150) підшкірно ввели по 2 см<sup>3</sup> бровермектину. Ефективність препарату оцінювали через 4 міс. на основі результатів огляду і пальпації шкіри спини тварин. У 18 тварин дослідної групи було виявлено 54 жовен (від 1 до 6), у 40 контрольних – 276 жовен (7-22). Таким чином, при ранній хіміотерапії гіподермозу великої рогатої худоби бровермектином у дозі 2 см<sup>3</sup> на тварину, що в 4 рази менше загальноприйнятої, одержано його високу ефективність (ЕЕ – 88%, ІЕ – 95,5%).

Ефективність цього лікарського засобу при сетаріозі великої рогатої худоби вивчали в СГПП “Кмитівське” Житомирської області. Експеримент проводився на 14-и телицях віком 16-18 міс. Тваринам дослідної групи (n=7) застосовували бровермектин у дозі 1 см<sup>3</sup>/50 кг маси тіла підшкірно двічі з інтервалом 7 діб. Перед початком хіміотерапії, через 7 і 14 діб після першого введення бровермектину у тварин обох груп відбирали проби крові для гельмінтоларвоскопічних і клінічних досліджень. Під час обстеження хворих на сетаріоз тварин встановлено, що всі вони були виснаженими, пригніченими, шкіра з ділянками

облісіння, апетит знижений, у деяких – діарея. Кількість лейкоцитів ( $9,7 \pm 0,13$  Г/л), еритроцитів ( $2,6 \pm 0,1$  Т/л) і вміст гемоглобіну ( $6,78 \pm 0,17$  г/л) були поза межами фізіологічної норми. Кольоровий показник підвищений (1,3). Такі зміни в крові свідчили про розвиток гіперхромної анемії, що було підтверджено при патологоанатомічному дослідженні трупів.

Про видужування хворих тварин після застосування бровермектину свідчать гематологічні показники. Так, кількість еритроцитів на 14-й день після дегельмінтизації значно зросла ( $3,8 \pm 0,95$  Т/л), але нижньої межі фізіологічної норми не досягла. Вміст гемоглобіну ( $9,08 \pm 0,12$  г/л) також підвищився в 1,3 рази порівняно з контролем ( $6,96 \pm 0,3$  г/л). Кількість лейкоцитів у тварин коливалася у межах норми ( $6,4 \pm 1,4$  Г/л).

Наявність мікросетарій в  $1 \text{ см}^3$  крові тварин контрольної і дослідної груп до застосування бровермектину була значною (19–21 личинки). Через тиждень після введення препарату в телиць дослідної групи кількість мікросетарій в  $1 \text{ см}^3$  крові різко знизилася (до 2-х екз.), а через два тижні – їх взагалі не знаходили, тоді як у тварин контрольної групи інтенсивність інвазії помітно зросла. Загальний стан дослідних тварин після застосування бровермектину значно поліпшився. У них відновився апетит і вони почали швидко набирати вагу. Таким чином, застосування бровермектину в загальноприйнятих для великої рогатої худоби дозах ( $1 \text{ см}^3/50 \text{ кг}$ ) дворазово, з інтервалом 7 діб, забезпечувало видужування тварин хворих на сетаріоз.

**Ефективність бровалевамізолу.** Лікарські форми: розчин для ін'єкцій, порошок, таблетки, капсули (Настанова по застосуванню №15-14/67 від 20.05.1999 р., та № 15-14/482 від 18.10.02. та ТУ У 24.4.14332579.01-02).

Вивчення в порівняльному аспекті антигельмінтної активності вітчизняних лікарських засобів при спонтанних гельмінтозах свиней та врахування економічних факторів щодо їх застосування провели на племфермі СВАП "Агрофірма Калита" Київської області. В дослідні групи було 140 голів свиней великої білої породи, віком 190–205 діб, масою тіла 50–55 кг. Перед початком досліду проведено дослідження фекалій. У всіх тварин (100%) встановлено наявність збудників аскарозу (інтенсивність інвазії становила від 2 до 142 яєць в 1 г фекалій), у 66 (47,1%) – езофагостомозу та в 32 (22,8%) – трихурузу. Тридцять тварин (21,4%) виявилися ураженими одночасно збудниками вказаних вище нематодозів. Після цього свиней розділили на 7 груп (n=20):

- першій групі вводили бровалевамізол у дозі  $1 \text{ см}^3/10 \text{ кг}$  підшкірно одноразово;
- другій – бровермектин ( $0,3 \text{ см}^3/10 \text{ кг}$ ) підшкірно одноразово;
- третій – бровальзен ( $1,5 \text{ г}/10 \text{ кг}$ ) перорально у суміші з кормом одноразово;
- четвертій – бровадазол ( $2 \text{ г}/10 \text{ кг}$ ) перорально. Дозу антигельмінтика ділили на дві частини і згодовували з добовим інтервалом;
- п'ятій – бровадазол-плюс ( $1,5 \text{ г}/10 \text{ кг}$ ) перорально з кормом одноразово;
- шостій – комбінований препарат (один із дослідних варіантів суміші оксибендазолу і левамізолу) в дозі  $1 \text{ г}/10 \text{ кг}$ , перорально з кормом, двічі з добовим інтервалом.

Через 20 діб після застосування антигельмінтиків у свиней дослідних груп яєць збудників аскарозу і езофагостомозу не виявлено. Таким чином ефективність антигельмінтиків становила 100%. Яйця збудників трихурузу (1-2 екз. в 1 г фекалій) були знайдені в чотирьох тварин першої групи. ЕЕ бровалевамізолу при трихурузі свиней становила 81,3%, ІЕ – 87,4%.

Одночасно з кожної групи було забито по три тварини з метою проведення повного гельмінтологічного розтину. В свиней дослідних груп гельмінтів не виявлено, а у тварин контрольної групи знайдено 4 екз. *Ascaris suum*, 7 – *Trichuris suis* та 6 – *Oesophagostomum longicaudatum*.

Найбільш високі прирости маси тіла спостерігали у тварин, яким вводили

бровалевамізол (29,1%). Окупність антигельмінтних лікарських засобів за рахунок збільшення середньодобового приросту при застосуванні бровадазолу-плюс, комбінованого препарату, бровадазолу та бровалевамізолу відбувалася за дві-три доби.

**Ефективність бровадазолу-плюс.** Лікарські форми: порошок, таблетки (Настанова по застосуванню №15-14/99 від 19.06.1996 р. і ТУ У 571/46.24175690.09-98).

Теоретичною підставою для розробки бровадазолу-плюс слугували одержані за допомогою сучасних фізико-хімічних методів дані про хімічну сумісність діючих речовин, та вивчення механізму їх дії. В першу чергу оцінювали стан діючих речовин у різнокомпонентних сумішах, сумісність інгредієнтів та вивчали структурні зміни, що відбуваються з ними при тривалому зберіганні. Мас-спектрограми з еквімолярної суміші складових бровадазолу-плюс – що була витримана в розчині протягом 50 діб, показали наявність всіх типових піків обох сполук, асоціатів і дисоціатів. Отже, в суміші цих речовин молекули їх не зазнали значних змін. Не виявлено також продуктів їх взаємодії, що говорить про хімічну сумісність цих компонентів.

На основі результатів цих досліджень до складу антигельмінтика бровадазол-плюс введено дві діючі речовини – фенбендазол та вермитокс. Вони мають різний механізм дії на гельмінтів. Фенбендазол гальмує засвоєння гельмінтами глюкози, і таким чином, порушує енергетичний обмін, а вермитокс вибірково паралізує м'язи гельмінтів. Спектр антигельмінтної дії фенбендазолу досить широкий. У той же час для досягнення високої ефективності проти деяких паразитичних червів, особливо *A. suum*, необхідно підвищувати його дозу у два рази. До вермитоксу досить чутливі аскариси. Проте на ряд інших видів нематод, особливо гематофагів (*T. suis*, *Ollulanus tricuspis*, *Strongyloides ransomi*) вони діють слабо. Застосування комбінації вказаних двох діючих речовин в одному препараті завдяки синергізму дозволяє досягти високої антигельмінтної активності. Це дає змогу використовувати їх при інвазійних хворобах у значно менших дозах та знизити собівартість затрат на терапевтичну обробку хворих тварин.

Проведеними науково-виробничими дослідженнями встановлено, що застосування бровадазол-плюс у дозі 1 г/10 кг з комбікормом груповим методом забезпечувало його 100% ефективність при основних кишкових нематодозах свиней.

**Ефективність брованолу.** Лікарські форми: порошок, таблетки, капсули (Настанова по застосуванню №15-14/182 від 13.10.2000 р. та № 15-14/394 від 18.10.2002 р. і ТУ У 24.4.14332579.02.-02).

Порошок брованолу включає: ніклозаміду 23%, оксibenдазолу 3%, левамізолу гідрохлориду 4%, наповнювач 70%. Виходячи з аналізів мас-спектрограм, можна зробити висновок, що композиція розробленого антигельмінтика є хімічно сумісною в твердому стані (порошок, таблетки) і певний час у розчині.

Готові лікарські форми мають сукупні фармакологічні властивості трьох компонентів, які забезпечують широкий спектр протипаразитарної дії. У дозі 1 г/10 кг брованол виявив високу ефективність (100%) при токсокарозі, токсаскарозі та стронгілятозах собак. Встановлено, що при капіляріозі та трихурозі тварин для досягання високого ефекту дегельмінтизацію необхідно повторювати через 12 годин.

**Ефективність брованол-плюс.** Лікарські форми: порошок, таблетки, капсули (Настанова по застосуванню №15-14/395 від 18.10.2002 р. і ТУ У 24.4.14332579.03-02). В 1 г препарату (одні таблетці або капсулі) міститься: празиквантелу 50 мг; івермектину 2 мг; левамізолу гідрохлориду 38 мг; наповнювача 830 мг. Біофізичний аналіз молекулярної взаємодії досліджених ДР, які входять до складу брованол-плюс, показав, що вони є хімічно сумісними як у твердому, так і в рідкому станах.

У виробничих дослідженнях при дегельмінтизації собак, спонтанно інвазованих *T. canis*, *T.*

*leonina*, *Trichuris vulpis*, *D. caninum* брованол-плюс у дозі 1г/10 кг маси тіла виявив стовідсоткову ефективність.

**Ефективність лікарських форм комбітрему.** Комбітрем – протифасціольозний засіб. Лікарські форми: емульсія, капсули, порошок (Настанова по застосуванню №15-14/355 від 12.08.2002 р.). Виготовляється у таких відношеннях: триклабендазол 5%, альбендазол 10%, левамізолу гідрохлорид 3%, наповнювач 82%. При створенні препарату виходили з того, що триклабендазол є єдиною наявною на ринку речовиною, що діє на юних личинок фасціол. Терапевтична доза його проти личинкових стадій (5 мг/кг) значно менша, ніж проти статевозрілих гельмінтів (12 мг/кг). Альбендазол у дозі 10 мг/кг ефективний при хронічному фасціольозі, а також при інших гельмінтозах жуйних тварин. Левамізол у дозі 3 мг/кг підвищує терапевтичну ефективність альбендазолу та позитивно впливає на стан імунної системи тварин.

Фармакологічну сумісність цих компонентів визначали за допомогою мас-спектрометрії триклабендазолу, альбендазолу і левамізолу та експериментального зразка комбітрему. На мас-спектрах компонентів і препарату комбітрем в цілому спостерігали всі характерні піки досліджуваних інгредієнтів у незмінному вигляді, що свідчить про хімічну сумісність даних сполук і їх можливе поєднання у одному препараті.

За теоретичними розрахунками комбінований препарат у дозі 1 г/10 кг повинен був показати найвищу ефективність проти статевозрілих і личинкових форм фасціол. Пізніше це було підтверджено при дегельмінтизації овець експериментально заражених адолескаріями фасціол. Їх культивували в умовах лабораторії. Доза інвазійних личинок становила 130-140 екз. на одну тварину. В іншому досліді комбітрем у дозі 0,75 г/10 кг маси тіла одночасно з фасціолами спричиняв стовідсоткову загибель монієзій, диктіокаулюсів, нематодирів та значної частини трихурісів (ЕЕ – 79, ІЕ – 93,8%).

Згідно наказу Головного державного інспектора ветеринарної медицини України “Про проведення виробничих випробувань протифасціольозного препарату комбітрем” від 30.08.2002 р. №58, було проведено широкі комісійні дослідження у господарствах Рівненської і Чернігівської областей. Препаративними формами (емульсія, капсули та порошок) було дегельмінтизовані 2547 голів великої рогатої худоби, в якій встановлено виділення з фекаліями яєць фасціол. За висновками комісій у всіх дослідних групах тварин спостерігали 98-100% ефективність комбітрему.

**Ефективність азидин-вет при бабезіозі собак.** Лікарська форма: порошок (Настанова по застосуванню № 15-14/183 від 10.10.2000 р.).

Ефективність нової схеми застосування диміназену ацетурату при експериментальному бабезіозі вивчали на 13 безпородних цуценятах 3-4 міс. віку. Тварин поділили на три групи: дві – дослідні (n=5) і контрольну (n=3).

Тваринам дослідних груп для відтворення хвороби ввели підшкірно по 0,3 см<sup>3</sup> стабілізованої крові, взятої від хворої на бабезіоз собаки.

На початку експерименту температура тіла цуценят дослідних і контрольної груп не відрізнялася. На 7-му добу дослідів відмічали її різке підвищення у тварин першої та другої груп і на 8-му добу вона становила +39,5°C. У цей день цуценятам першої групи застосували 3,5% розчин азидин-вет у дозі 1,75 мг/кг. Введення препарату повторили через добу. Заражених бабезіями цуценят другої групи не лікували. На 9-ту добу температура тіла тварин першої групи стала знижуватися і на 10-ту добу досягла показників контрольної групи та утримувалася на такому рівні до кінця дослідів.

У цуценят другої дослідної групи після 7-ї доби загальний стан різко погіршився. Вони відмовлялися від корму, майже весь час лежали, схудли, в них відзначали спрагу, пронос, гемоглобінурію, в деяких – блювоту. Слизові оболонки набули жовтяничного забарвлення. На 10-ту добу загинуло одне цуценя, а наступної – друге. Після 12-ї доби дослідів температура

тіла у тварин почала дещо знижуватися, але до кінця спостереження залишалася вищою, ніж у тварин контрольної групи.

Гематологічні показники тварин до моменту зараження майже не відрізнялися і були в межах фізіологічної норми, характерної для собак такого віку. На 8-му добу досліду вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів у собак дослідних груп знизилися. Аналіз мазків крові показав, що ураженість еритроцитів бабезіями на 9-ту добу досліду становила 5-7%. Після введення азидин-вет у мазках крові тварин першої групи вже з 11-ї доби досліду бабезій не знаходили.

**Вивчення дезінвазійних властивостей препарату бровадез-20.** Лікарська форма: розчин (Настанова по застосуванню № 15-14/7 від 05.02.2001).

Досліди провели на білих мишах, із яких сформували 10 груп (n=5). Водні розчини бровадезу-20 готували в концентрації 0,25, 0,5 і 1,5%. Для дослідження кожної концентрації розчину використовували по 3 групи тварин. Тестовим об'єктом служили яйця нематоди *T. leonina*. Життєздатність яєць гельмінтів визначали кількома методами: звичайною мікроскопією, культивуванням яєць у термостаті і постановкою біологічної проби. Для цього вводили перорально по 40 яєць гельмінтів кожній тварині.

Мишам першої, другої і третьої груп яйця токсаскарисів вводили після оброблення їх 0,25% розчином бровадезу відповідно з експозиціями 10, 20 і 60 хв. Тварин четвертої, п'ятої та шостої груп заражали яйцями, обробленими 0,5% розчином препарату в аналогічних експозиціях, а білі миші сьомої, восьмої та дев'ятої груп були заражені яйцями після дії на них 1,5% розчину дезінфектанту. Тваринам десятої (контрольної) групи ввели інвазійні яйця гельмінтів, які не оброблялися розчинами бровадезу. На 8-му добу після зараження провели забій білих мишей всіх груп. Їх печінки і легені піддали переварюванню в штучному шлунковому соці і визначили наявність у них личинок гельмінтів.

Результати досліджень показали, що обробка яєць *T. leonina* на стадії дроблення інвазійної личинки 0,25% і 0,5% розчинами препарату при експозиціях 10, 20 і 60 хв. викликала слабку овоцидну дію, в результаті якої гинуло від 6,2 до 16,8% зародків нематод. Ці дані були підтверджені результатами мікроскопії. Розчин бровадезу в концентрації 1,5% при експозиції 20 хв. виявив виражені овоцидні властивості. При цьому спостерігали загибель від 88,3 до 100% яєць на стадії дроблення і від 71,7 до 97,6% – на стадії інвазійної личинки. Овоцидну активність підтвердили результати мікроскопії та постановки біопроб. При експозиції протягом 60 хв. такий розчин викликав втрату інвазійних властивостей у 100% яєць гельмінтів.

**Вивчення мутагенної дії антигельмінтних препаратів на клітинах червоного кісткового мозку щурів.** Для виявлення мутагенного впливу розроблених лікарських засобів застосовували метафазний аналіз. В експерименті було використано 48 білих нелінійних щурів з середньою масою тіла 227 г. Їх розділили на вісім груп (n=6). Дослідним щурам через металічний зонд одноразово вводили антигельмінтики в дозі, величину якої визначали множенням максимальної терапевтичної дози препарату на середню масу тварин групи.

Мутагенну дію кожного лікарського засобу оцінювали порівнянням частоти та спектра хромосомних і хроматидних аберацій у щурів контрольної і дослідних груп. Модальне число хромосом у контрольних щурів було диплоїдним (42 хромосоми), частота та спектр хромосомних аберацій становили 3,3% на тварину. Рівень (%) клітин з хроматидними абераціями (хроматидні пробіли, передчасне або часткове розходження хроматид) становив  $1,2 \pm 0,5$ , а хромосомних аберацій (ендоредублікати, дицентрики, центричні кільця) –  $0,5 \pm 0,2$ . У щурів дослідних груп зміни досліджуваних показників мали свої особливості. Через 24 години після введення антигельмінтиків рівень клітин з хромосомними абераціями складав (%): бровальзену –  $1 \pm 0,25$ ; бронтелу –  $1,2 \pm 0,4$ ; бровермектину –  $1,2 \pm 0,6$ ; бровалевамізолу –  $1 \pm 0,6$ ; бровадазолу-плюс –  $0,7 \pm 0,5$ ; брованолу –  $1,2 \pm 0,6$ ; комбітрему –  $1 \pm 0,4$ , а з хроматидними

абераціями відповідно, %:  $0,6 \pm 0,21$ ;  $0,3 \pm 0,16$ ;  $0,5 \pm 0,22$ ;  $0,5 \pm 0,22$ ;  $0,5 \pm 0,34$ ;  $0,3 \pm 0,21$ ;  $0,6 \pm 0,21$ . За кількістю аберацій достовірної різниці не виявлено. Таким чином, геномних порушень в організмі тварин не спостерігали. Отже, у дослідах на білих нелінійних щурах антигельмінтні препарати з однією діючою речовиною (бровальзен, бронтел, бровермектин, бровадезамізол) і комплексні лікарські форми з двома-трьома діючими речовинами (бровадазол-плюс, брованол, комбітрем) при експозиції в 24 години не викликали змін клітин кісткового мозку на рівні хромосом.

**Вивчення фармакокінетики бензimidазольних препаратів на різних видах продуктивних тварин.** Досліди з вивчення фармакокінетики бровальзену та бровадазолу було проведено на свинях, вівцях, курях і коровах. Було сформовано по дві дослідні групи з: свиней і овець ( $n=15$ ), курей ( $n=25$ ) і корів ( $n=3$ ). Тваринам дослідних груп ввели перорально один із антигельмінтиків у максимальній терапевтичній дозі. Вона становила (по ДР): бровальзен – свиням і курям – 10, вівцям і коровам – 15 мг/кг; бровадазол – свиням – 33, вівцям і коровам – 15, курям – 10 мг/кг маси тіла. Перед введенням лікарських засобів тварин зважували і визначали індивідуальну дозу препарату. До дегельмінтизації та після неї через одну, три, сім, чотирнадцять і тридцять діб від тварин відбирали проби крові. Забій тварин, крім корів, із дослідних груп (по 3 голови в кожний строк дослідження) та відбір проб органів і тканин (головний мозок, серце, легені, печінка, нирки, селезінка, м'язи, жирова тканина, вмісти шлунка, тонкої і товстої кишок) для дослідження на вміст препарату проводили в строки, що й дослідження крові. Проби молока відбирали щоденно протягом 7, яєць – 14 діб. Всього виконано 432 хроматографічних і 312 біохімічних досліджень.

Результати досліджень з вивчення динаміки розподілу вмісту бровальзену при одноразовому пероральному введенні свідчать про те, що розподіл альбендазолу в органах і тканинах у різних видів тварин мав свої особливості. Через добу після введення свиням його максимальну кількість визначали в серці ( $0,250$  мг/кг), нирках ( $0,140$  мг/кг) і дещо меншу – в мозку, жиру, легенях та у вмісті шлунку, тонкої і товстої кишок. Через 3 доби відмічали накопичення препарату в селезінці ( $0,186$  мг/кг), печінці ( $0,160$  мг/кг) і легенях ( $0,112$  мг/кг). Також знаходили його в мозку, серці і вмісті тонкої кишки. Через 7 діб висока концентрація альбендазолу визначалася в печінці ( $0,138$  мг/кг), мозку, серці, легенях (по  $0,109$  мг/кг відповідно), а також з'явилася в м'язах ( $0,070$  мг/кг). Через 14 діб високий вміст препарату продовжував знаходитися в печінці ( $0,121$  мг/кг), проте спостерігали його зниження в легенях, селезінці, мозку і серці. Через 30 діб залишки препарату ще знаходили в печінці і легенях.

В овець через добу після введення препарату значну кількість його знаходили у вмістимому тонкої кишки ( $0,257$  мг/кг), сичугу ( $0,114$  мг/кг) і товстої кишки ( $0,103$  мг/кг). Він також визначався в м'язах ( $0,099$  мг/кг), серці ( $0,096$  мг/кг), у печінці, мозку, легенях, жирові тканині і крові. Через 3 доби кількість альбендазолу підвищувалася у вмістимому сичугу ( $0,175$  мг/кг) і серці ( $0,169$  мг/кг), знаходили його також у вмістимому товстої кишки і у м'язах ( $0,060$  мг/кг). Через 7 діб спостерігали збільшення кількості антигельмінтика в жирові тканині та його наявності в серці, крові і вмістимому сичугу. Через 14 діб альбендазол знаходили в серці, жирові тканині та вмістимому товстої кишки. Через 20 діб сліди антигельмінтика ще залишалися в серці і жирові тканині.

У курей через добу після введення бровальзен високу концентрацію ДР спостерігали в червоних м'язах ( $0,161$  мг/кг), печінці ( $0,131$  мг/кг), серці ( $0,115$  мг/кг), нирках ( $0,098$  мг/кг) і значно меншу в легенях та у вмістимому тонкої кишки. Через три доби альбендазол залишався тільки в печінці, нирках та у вмістимому тонкої кишки і з'явився у вмістимому товстої кишки. В цих же органах через 7 діб відмічали зменшення кількості препарату, а через 14 діб він виявлявся в печінці і нирках.

Отримані результати динаміки розподілу та виведення бровадазолу в органах і



тканинах тварин свідчать про значну схожість її із динамікою бровальзену. Так, у свиней через 1, 3, 7 і 14 діб після застосування бровадазолу розподілення фенбендазолу в серці, легенях, печінці та мозку було подібним до альбендазолу, проте через 30 діб останній ще в значній кількості знаходився у печінці і легенях, тоді як бровадазол – тільки в селезінці.

В овець максимальне накопичення обох антигельмінтиків спостерігали у серці. Їх також виділяли до 14-ї доби із жирової тканини, крові та вмістимого шлунку і кишок. У пробах м'язів, печінки, селезінки, мозку і нирок залишків препаратів не виявляли.

Накопичення альбендазолу і фенбендазолу в курей з 1 до 14-ї доби відмічали в печінці і нирках. У білих м'язах, крові та яйцях препаратів не виявляли.

Виділення обох антигельмінтиків з молоком у дослідних корів відбувалося протягом перших двох діб після дегельмінтизації. В більш пізні терміни досліджень проб молока вони були відсутні в межі визначення.

Термін виявлення антигельмінтиків у тканинах і органах тварин, що вживаються, як продукти для харчування наведено в табл. 1.

Таблиця 1.

### Терміни наявності антигельмінтиків у тканинах і органах тварин (діб)

| Тканини і органи | Термін виявлення антигельмінтиків після дегельмінтизації, діб |       |      |            |       |      |
|------------------|---|-------|------|------------|-------|------|
|                  | бровальзен  |       |      | бровадазол |       |      |
|                  | свині   | вівці | кури | свині      | вівці | кури |
| М'язи            | 7   | 3     | 1    | 7          | 7     | –    |
| Жирова тканина   | 14  | 14    | –    | 14         | 14    | 3    |
| Печінка          | 30  | 7     | 14   | 14         | 1     | 14   |
| Легені           | 30  | 14    | 1    | 14         | 1     | 3    |
| Серце            | 14  | 14    | 1    | 14         | 20    | 1    |

При співставленні даних наведених в таблиці із термінами обмежень використання тваринницької продукції для харчування після застосування антигельмінтиків на основі альбендазолу та фенбендазолу, які подають у настановах по застосуванню, спостерігаються значні розбіжності. Виходячи із наших досліджень видно, що розміри накопичення діючих речовин аналогічних препаратів у внутрішніх органах значно більші і триваліші, ніж у м'язах.

Вивчення окремих біохімічних показників під дією антигельмінтиків дослідженнями активності ферментів в плазмі крові було встановлено, що у свиней із третьої доби після введення бровальзену спостерігалось зниження аланінамінотрансферази (АлАТ) з  $9,45 \pm 0,244$  до  $5,27 \pm 0,71$  од/л. ( $P < 0,02$ ) (3-я доба) і до  $3,99 \pm 1,03$  од/л. ( $P < 0,02$ ) через 7 діб. На 14-ту добу відмічали зростання активності АлАТ і повернення її до межі норми ( $6,75 \pm 0,781$ ). Суттєве зниження активності аспартатамінотрансферази (АсАТ) з  $14,04 \pm 0,54$  до  $7,56 \pm 1,544$  од/л. відмічали також на 3-ю добу. Проте воно було більш короткочасним і на 7-му добу, на відміну від низької активності АлАТ, спостерігали її незначне підвищення (до  $8,84 \pm 0,82$ ). Внаслідок цього відбулося порушення співвідношення АлАТ/АсАТ із 1:1,4 до 1:2,2. Це явище було тимчасовим і на 14-ту добу співвідношення ферментів відновилося.

Під дією бровадазолу на 3-ю добу після дегельмінтизації спостерігали зменшення активності АлАТ із  $9,45 \pm 0,27$  до  $5,54 \pm 0,918$  од/л. ( $P < 0,02$ ). Проте воно не виходило за нижню межу норми. В цей же період в меншій мірі відмічали тенденцію пониження АсАТ. Не зазнавало суттєвих змін також і співвідношення ферментів.

Аналіз показників активності ферментів в овець під дією бровальзену свідчить, що на третю добу після введення антигельмінтика спостерігали короткочасне зниження активності АлАС із  $7,35 \pm 0,13$  од/л до нижньої межі норми ( $4,99 \pm 0,715$ ), яке в наступний період

спостережень (через 7 діб) повернулося до початкового рівня. Тенденція зниження АсАТ спостерігалася з 1-ї по 7-му добу, але воно відбувалося в межах норм для даного виду тварин.

При застосуванні бровадазолу вівцям зниження активності обох досліджуваних ферментів, на відміну від бровальзену, не відмічалось. Протягом першої-третьої доби відбувалось підвищення активності АлАТ із  $7,35 \pm 0,216$  до  $10,24 \pm 1,89$  од/л. В цей же час активність АсАТ також зростала із  $12,69 \pm 0,634$  до  $15,39 \pm 0,81$  од/л. Ці зміни відбувались в межах норми і були не достовірними. Суттєвих змін співвідношень АлАТ/АсАТ у даному експерименті також не спостерігали.

У курей під дією бровальзена протягом періоду досліджень реєстрували незначні коливання активності досліджуваних ферментів. Проте вони відбувалися в межах існуючої норми і не були достовірними. Аналогічну картину спостерігали і в показниках плазми крові дослідної групи птиці, які застосовували бровадазол.

Результати досліджень активності ферментів АлАТ і АсАТ у плазмі крові вказують на те, що в механізмі фармакологічної дії бровальзену і бровадазолу суттєву роль відіграє печінка. Характер змін активності цих ферментів залежить від виду тварин. У свиней спостерігали тенденцію зменшення активності обох ферментів, тоді як в овець, навпаки, активність ферментів зростала. Під дією препаратів в досліджуваних дозах встановлені зміни були тимчасові, які не призводили до порушень функції органів тварин.

**Вивчення резистентності ціатостомін до антигельмінтиків.** Для досліджень використали 54 лоша віком 15-18 міс., масою тіла 200-250 кг. За ступенем інтенсивності ураження кишковими нематодами лоша були розділені на п'ять груп: чотири – дослідні і одна – контрольна.

Дослідним тваринам одноразово з кормом задавали антигельмінтики: першій групі – бровальзен (0,75 г/10 кг); другій – бровадазол (1,5 г/10 кг); третій – універм (1 г/10 кг); четвертій – еквісект-пасту, яку вводили на корінь язика в дозі  $1 \text{ см}^3/50$  кг маси тіла. До початку і на 15-ту добу експерименту від тварин були взяті проби фекалій. При визначенні резистентності стронгілід до антигельмінтиків використовували тест FECRT.

Результати тесту показали, що 54,2% кишкових нематод родини *Strongylidae* виявили резистентність до бровальзену, 28,1% – до бровадазолу, 1,2% – до універму і тільки 0,25% – до еквісекту. Необхідно відзначити, що в той же час всі чотири ветеринарні препарати показали 100% ефективність проти гельмінтів *Parascaris equorum*.

**Визначення економічної ефективності розроблених протипаразитарних засобів.** Суму річного економічного ефекту від впровадження вітчизняних протипаразитарних препаратів відносно співставлення їх з імпорнтними аналогами визначали за розробленою нами формулою:

$$CE = EP_1 + EP_2 + \dots + EP_7$$

$$EP = \frac{DRP \times 1000}{DPA} \times (CA \times VM \times 1,2) - CP \times KP$$

де:

CE – сума річного ефекту;

EP – ефективність одного конкретного препарату;

DRP – відсоток діючої речовини в 1 кг вітчизняного препарату;

DPA – відсоток діючої речовини в 1 кг імпорнтного препарату з аналогічною ДР;

CA – контрактна ціна 1 кг імпорнтного аналогу;

VM – розмір ввізного мита (0%; 5%; 10%);

1,2 – податок на додану вартість (20%);

CP – реалізаційна ціна 1 кг вітчизняного препарату з урахуванням ПДВ;

KP – кількість виготовленого та реалізованого препарату, кг (л).

Використовуючи дану формулу, провели визначення економічного ефекту від

реалізації основних протипаразитарних препаратів НВФ “Бровафарма” протягом 2002 року (табл.2).

Таблиця 2.

**Розрахунки суми економічного ефекту за 2002 р. від впровадження у виробництво запропонованих протипаразитарних препаратів**

| № п.п. | Назва препарату | Од. виміру | Реалізовано за рік | Економічний ефект, грн. |
|--------|-----------------|------------|--------------------|-------------------------|
| 1      | Бровадазол      | кг         | 15 912             | 896 641                 |
| 2      | Бровальзен      | кг         | 21 456             | 1 431 759               |
| 3      | Бронтел         | л          | 1 761              | 966 084                 |
| 4      | Бровермектин    | л          | 284                | 152 451                 |
| 5      | Бровалевамизол  | л          | 3 371              | 364 068                 |
| 6      | Бровадазол-плюс | кг         | 2 440              | 137 494                 |
| 7      | Азидин-вет      | доз        | 138 125            | 256 912                 |
| 8      | Бровадез-20     | л          | 748                | 51 724                  |
| Всього |                 |            |                    | 4 257 133               |

Вартість препаратів порівнювали з лікарськими засобами відомих зарубіжних фірм, що зареєстровані в Україні. Як видно з наведених даних, річна сума економічної ефективності від впровадження протипаразитарних препаратів перевищила чотири мільйони гривень. Запропонована формула відображає неповний економічний ефект. У ній не враховуються такі фактори, як створення робочих місць з відповідною заробітною платою, відрахування в соціальні фонди, сплата податків, спрямування долі прибутку на розширення виробничих фондів тощо.

Доречно відмітити, що з появою вітчизняного виробництва іноземні компанії та їх місцеві дилери втратили своє монопольне становище в Україні і змушені стежити за ціною політикою внутрішнього ринку ветеринарних препаратів та регулярно знижувати ціни на імпортовані ними лікарські засоби.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами клініко-експериментальних досліджень ефективності, визначення дії на гематологічні, біохімічні і імунологічні показники організму тварин впроваджено у виробництво 26 лікарських форм 11 протипаразитарних препаратів. Високу ефективність забезпечують розроблені дисертантом такі ветеринарні препарати: бровадазол, бровальзен, бронтел, бровермектин, бровалевамизол, бровадазол-плюс, брованол, брованол-плюс, комбітрем, азидин-вет та бровадез. Це препарати широкого спектру дії, які на сьогоднішній день успішно використовуються в нашій країні та за її межами в боротьбі з інвазійними хворобами тварин. Їх виробництво суттєво зменшило залежність практичної ветеринарної медицини держави від імпорту аналогічних засобів. На запропоновані лікарські форми розроблено технічні умови та технологічні регламенти для серійного виробництва. Настанови з використання їх у ветеринарній медицині затверджені Державним департаментом ветеринарної медицини Міністерства аграрної політики України.

2. Доведено доцільність застосування методу плазмово-десорбційної мас-спектрометрії при конструюванні багатокomпонентних препаратів, як найбільш ефективного засобу визначення фармацевтичної сумісності окремих складових та стабільності композиції в цілому. Поєднання інгредієнтів, терапевтичні ефекти яких додаються або їм властивий синергізм, дозволяє зменшити дозу і, таким чином, знизити ймовірність ускладнень та

загальне хіміко-токсичне навантаження на організм тварин.

3. Встановлено високу ефективність антигельмінтика бровадазол проти збудників основних нематодозів свиней (*Ascaris suum*, *Oesophagostomum longicaudatum*, *Trichuris suis*), птиці (*Syngamus trachea*, *Heterakis gillinarum*). У свиней відгодівельних груп дегельмінтизованих бровадазолом середньодобовий приріст перевищував аналогічні показники контрольної групи на 25,8-29,2%.

Новостворена лікарська форма препарату бровадазол-гель забезпечує 100% ефективність проти *Strongylus equinus*, *S. vulgaris*, *Parascaris equorum* та деяких інших нематод коней.

4. Показано високу ефективність бровальзену при більшості гельмінтозів тварин. У дозі 1 г/10 кг маси тіла препарат згубно діє проти статевозрілих гельмінтів *Fasciola hepatica* в овець і не впливає на основні показники клітинного та гуморального імунітету дегельмінтизованих тварин.

При хронічному фасціольозі великої рогатої худоби встановлено максимальну ефективність антигельмінтика при його одноразовому застосуванні перорально в дозі 2 г/10 кг маси тіла.

Розроблено схему комбінованого застосування бровальзену з левамізолом, що дало можливість суттєво (на 19,1%) підвищити його ефективність проти статевозрілих фасціол.

5. Вивчено антигельмінтну та інсектоакарицидну дію нового препарату бронтел-10%. При фасціольозі великої рогатої худоби в одноразовій дозі 0,25-0,5 см<sup>3</sup>/10 кг маси тіла ЕЕ лікарського засобу коливалася від 75 до 91,7%, а ІЕ від 88,5 до 97,1%.

Доведено, що комбінація бронтелу з левамізолом при пероральному введенні знешкоджує статевозрілих фасціол і парамфістом (ЕЕ – 76%, ІЕ – відповідно 80,8%, і 87,4%). При ранній хіміотерапії гіподермозу великої рогатої худоби (перша стадія розвитку личинок підшкірного оводу) ЕЕ препарату становила 90%, ІЕ – 95%.

Встановлено, що препарат згубно діє на кліщів *Otodectes cynotis*. В дозі 0,2 см<sup>3</sup>/кг маси тіла дворазово з тижневим інтервалом він забезпечує повне видужування хворих на отодектоз котів.

6. Розроблено новий препарат бровермектин-1% який володіє широким спектром дії на комах, кліщів та нематод. В дозі 1 см<sup>3</sup>/50 кг маси тіла згубно діє на личинок другої-третьої стадій розвитку підшкірних оводів великої рогатої худоби (ЕЕ – 76%, ІЕ – 87%). При ранній хіміотерапії інвазії препаратом ЕЕ підвищувалася до 96,7%, ІЕ до 99%. Розроблена нова схема використання бровермектину в мінімальних дозах для ранньої хіміотерапії гіподермозу забезпечує високий терапевтичний ефект (ЕЕ – 88%, ІЕ – 95,5%) і дозволяє в 4 рази зменшити затрати на проведення лікувальних заходів.

При саркоптозі свиней бровермектин у дозі 1 см<sup>3</sup>/30 кг маси тіла дворазово з тижневим інтервалом забезпечував 100% ефективність.

Встановлено високу терапевтичну ефективність бровермектину при лікуванні хворої на ситаріоз великої рогатої худоби.

Лікарська форма бровермектин-гель є високоефективним засобом терапії коней при нематодозах та гастродифіозі.

7. Бровалевамізол у дозі 1 см<sup>3</sup>/10 кг маси тіла при аскарозі та езофагостомозі свиней виявив 100% ефективність. При трихурозі ЕЕ становила – 81,3%, ІЕ – 87,4%.

8. Комбінований препарат бровадазол-плюс у дозі 1 г/10 кг маси тіла забезпечує 100% ефективність при найбільш поширених змішаних гельмінтозах свиней.

9. Вивчено дію комбінованих препаратів брованол та брованол-плюс при токсокарозі,

токсаскарози та стронгілятозах домашніх тварин. Встановлено, що найбільший ефект препарати виявляють в дозі 1 г/10 кг маси тіла. Проте при дипілідіозі і капіляріозі собак брованол необхідно ввести повторно через 12 годин у тій же дозі.

10. Розроблено оригінальний вітчизняний ветеринарний препарат комбітрем, що згубно діє проти фасціол на всіх стадіях їх розвитку в організмі тварин, а також одночасно забезпечує звільнення худоби від нематод паразитуючих в органах дихання та травного каналу.

11. Бровальзен, брованол, бровермектин, бровалевамізол, бровадазол-плюс, брованол-плюс і комбітрем у терапевтичних дозах не викликають хромосомних аберацій в клітинах кісткового мозку щурів.

12. Дослідженнями фармакокінетики бровальзену і бровадазолу встановлено, що пероральне введення максимальних терапевтичних доз їх викликало неоднаковий розподіл діючої речовини в органах і тканинах організму продуктивних тварин. Встановлено значно більше і триваліше накопичення антигельмінтиків у внутрішніх органах, ніж у м'язах тварин. У курей з яйцями бровальзен і бровадазол не виділялися, а в молоці корів у межі визначення спостерігали їх протягом перших двох діб.

13. Терапія бабезіозу собак внутрішньом'язовим введенням азидин-вет у дозі 1,75 мг/кг маси тіла за ДР у вигляді 3,5% водного розчину дворазово з добовим інтервалом виявила 100% ефективність, як при гострому перебігу хвороби (у цуценят), так і при підгострому (у дорослих собак).

14. Встановлено дезінвазійний ефект розробленого препарату бровадезу-20 яким він володіє у вигляді 1,5% розчину. Відпрацьовані дози та схеми застосування в якості дезінвазійного засобу у системі заходів боротьби з гельмінтозами домашніх тварин.

### ПРОПОЗИЦІЇ ВИРОБНИЦТВУ

1. Розроблені технічні умови і технологічні регламенти на виготовлення та затверджені Держдепартаментом ветеринарної медицини Мінагрополітики України настанови із використання у ветеринарній медицині 11-и ветеринарних препаратів запропоновані для серійного промислового виробництва.

2. “Рекомендації про заходи боротьби з гельмінтозами жуйних тварин”, затверджених Секцією ветеринарної медицини науково-методичної ради Мінагрополітики України (протокол №1 від 26.12. 2001 р.);

3. “Діагностика та заходи боротьби з бабезіозом собак”, затверджених Вченою радою Національного аграрного університету (протокол №5 від 27.12.2001 р.);

4. “Методичні вказівки з діагностики філяріатозів тварин та стратегія основних лікувально-профілактичних заходів при них”, затверджених Державним департаментом ветеринарної медицини Мінагрополітики України №15-1-1-1/1630 від 23.08.2002 р.

5. Запропоновано нову схему застосування мінімальних доз препаратів із групи макроциклічних лактонів для ранньої хіміопрфілактики гіподермозу великої рогатої худоби.

6. Спосіб дегельмінтизації великої рогатої худоби, ураженої ситаріями, препаратами бровермектин та бронтел.

7. Спосіб лікування котів, хворих на отодектоз, бронтелом.

8. Метод дезінвазії місць утримання та вигулу домашніх тварин бровадезом.

9. Терміни каренції продукції для харчових цілей після дегельмінтизації різних видів тварин препаратами на основі альбендазолу та фенбендазолу.

10. Схеми застосування протипаразитарних препаратів для різних видів тварин.

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Березовський А.В. Препарати для ветеринарної медицини. – К.: Урожай, 1995. – 208 с.

2. **Березовський А.В.** Лікарські препарати нового покоління для ветеринарної медицини. – К.: Ветінформ. – 2000. – 86 с.

3. **Березовський А.В.** Гельмінтози жуйних тварин. Гельмінтози свиней. // Паразитологія та інвазійні хвороби тварин / Підручник за ред. В.Ф. Галата – К.: Вища освіта. – 2003. – С. 43-108; 128-153.

4. Атлас гельмінтів тварин / І.С. Дахно, **А.В. Березовський**, В.Ф. Галат, С.В. Аранчій, В.О. Євстаф'єва, Г.П. Дахно, Ю.О. Приходько. – К.: Ветінформ, 2001. – 118 с.

*Дисертант підготував дані про спектр дії основних антигельмінтиків, відібрав та описав збудників гельмінтозів коней.*

5. Рекомендації про заходи боротьби з гельмінтозами жуйних тварин / **А.В. Березовський**, В.Ф. Галат, Н.М. Сорока, О.П. Литвиненко, В.Я. Пономаренко – К.: Ветінформ, 2002. – 36 с.

*Дисертант розробив загальні заходи боротьби та лікування тварин при трематодозах.*

6. Діагностика та заходи боротьби з бабезіозом собак / М.П. Прус, **А.В. Березовський**, В.Ф. Галат, І.В. Краснянчук, В.О. Чаркін, Н.П. Бурих, О.В. Потапова, П.Р. Пульняшенко – К.: НАУ, 2002. – 8 с.

*Дисертант розробив технологію виготовлення препарату азиндин-вет.*

7. Методичні вказівки з діагностики філяріатозів тварин та стратегія основних лікувально-профілактичних заходів при них / Н.М. Сорока, **А.В. Березовський**, В.Ф. Галат, О.П. Литвиненко, М.С. Павленко. – К.: Ветінформ, 2002. – 26 с.

*Дисертант описав методи посмертної діагностики гельмінтозів та розробив стратегію боротьби з ними.*

8. **Березовський А.В.** Производство антгельминтных средств на Украине // Ветеринария. – 1995. – №7. – С.11-12.

9. **Березовський А.В.** Антигельмінтні препарати на основі фенбендазолу // Вет. медицина України. – 1996. – № 2. – С.42.

10. Бялецький С.А., Мандигра М.С., **Березовський А.В.** Ефективність препарату бровадазол-плюс при змішаних гельмінтозах свиней // Вет. медицина України. – 1997. – №6. – С. 32.

*Дисертант розрахував співвідношення складових комплексного препарату, узагальнив результати дослідів.*

11. Вивчення дії бровальзену на клітинний та гуморальний імунітет та ефективність його застосування при фасціольозі овець / **А.В. Березовський**, М.С. Мандигра, О.Б. Грицик, В.О. Кисельов // Вет. медицина України. – 1999. – №12. – С. 35-36.

*Дисертант обґрунтував методику дослідів, зробив висновки проведеного експерименту.*

12. **Березовський А.В.** Особливості терапії фасціольозу у жуйних // Вет. медицина України. – 2000. – №1. – С. 44-45.

13. **Березовський А.В.** Лікоопірність зоопаразитів та деякі шляхи її подолання // Вет. медицина України. – 2000. – № 3. – С. 33-34.

14. Лук'янченко Т.А., Двойнос Г.М., **Березовський А.В.** Біологічні аспекти профілактики нематодозів: концепція інтегрованого контролю паразитів у тваринництві // Вет. медицина України. – 2000. – №7. – С. 32-33.

*Дисертант обґрунтував роль хіміотерапевтичних препаратів у системі інтегрованого контролю нематодозів коней.*

15. Рання хіміотерапія гіподерматозу великої рогатої худоби / В.Ф. Галат, **А.В. Березовський**, С.Р. Карчемський, К.В. Дідаш // Науковий вісник НАУ. – К., 2000. – №28. – С. 122-125.

*Дисертант запропонував методику експерименту, зробив висновки за результатами*

дослідю.

16. **Березовський А.В.**, Галат В.Ф. Економічна оцінка засобів ранньої хіміотерапії гіподерматозу великої рогатої худоби // Вет. медицина України. – 2001. – №1. – С. 23.

*Дисертант визначив ефективність вітчизняних хіміопрепаратів при лікуванні хвороби.*

17. Терапевтична ефективність різних доз бровальзену при інтенсивному ураженні корів фасціолами / **А.В. Березовський**, М.С. Мандигра, О.Б. Грицик, В.О. Кисельов // Вет. медицина України. – 2001. – №3. – С. 39-40.

*Дисертант узагальнив літературні дані та експериментально довів залежність ефективності дегельмінтизації від інтенсивності інвазованості тварин фасціолами.*

18. Епізоотична ситуація та основи профілактики фасціольозу жуйних на Поліссі / Ю.Ю. Довгій, **А.В. Березовський**, В.Ф. Галат, І.Л. Ваховський // Вет. медицина України – 2001. – №7. – С. 32-33.

*Дисертант розробив основні заходи профілактики фасціольозу тварин у господарствах Поліської зони.*

19. **Березовський А.В.** Ветеринарне забезпечення: від самостійності до незалежності // Вет. медицина України. – 2001. – №8. – С. 28-29.

20. **Березовський А.В.**, Галат В.Ф., Бабійчук М.М. Терапевтична і економічна оцінка малих доз бровермектину при ранній хіміотерапії гіподерматозу великої рогатої худоби // Вет. медицина України. – 2001. – №9. – С. 44-45.

*Дисертант експериментально обґрунтував застосування “мікродоз” бровермектину для ранньої терапії хвороби.*

21. Мас-спектрометричний аналіз антигельмінтиків / А.В. Лисиця, М.С. Мандигра, І.М. Дмитрієв, **А.В. Березовський**, О.Б. Грицик // Науковий вісник Львівської державної академії вет. медицини. – Львів, 2001. – Т.3 (2). – С. 89-91.

*Дисертант запропонував рецептуру препарату брованол.*

22. Комбіновані препарати – шлях підвищення ефективності терапії трематодозів жуйних / **А.В. Березовський**, В.Ф. Галат, Ю.Ю. Довгій, І.Л. Ваховський // Науковий вісник НАУ. – К., 2001. – №36. – С. 95-98.

*Дисертант розробив методику експерименту та визначив антигельмінтну ефективність комбінованих препаратів.*

23. Макролідні препарати – надійний захист худоби від гіподерматозу / В.Ф. Галат, **А.В. Березовський**, К.В. Дідаш, С.Р. Карчемський // Науковий вісник НАУ. – К., 2001. – № 38. – С. 113-116.

*Дисертант запропонував методику експерименту, зробив висновки за результатами дослідю.*

24. **Березовський А.В.**, Бреславець В.В. Проблемы комплексной диагностики и профилактики паразитозов животных // Проблемы зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб. наук. праць Харківського зоовет. ін-ту. – Харків, 2001. – Вип.7. – С. 21-22.

*Дисертант описав основи хіміопрфілактики паразитозів тварин.*

25. **Березовський А.В.**, Прус М.П. Застосування азидин-вет для лікування бабезіозу собак // Вет. медицина України. – 2002. – №2. – С. 32-33.

*Дисертант розробив технологію виготовлення препарату азидин-вет, зробив висновки за результатами дослідю.*

26. **Березовський А.В.**, Грицик О.Б. “Бровадез-20” як дезінвазійний засіб // Вет. медицина України. – 2002. – №6. – С. 27-28.

*Дисертант запропонував методику експерименту, узагальнив результати дослідю.*

27. Сорока Н.М., **Березовський А.В.** Застосування бровермектину для лікування тварин, хворих на сетаріоз // Вісник аграрної науки. – 2002. – №3. – С. 37-38.

*Дисертант експериментально обґрунтував можливість дегельмінтизації хворих тварин*

*бровермектином.*

28. Динаміка показників гемопоезу і мінерального обміну в овець при експериментальному фасціольозі / О.Б. Грицик, В.Л. Романюк, **А.В. Березовський**, М.С. Мандигра // *Вет. медицина: Міжвід. темат. наук. зб.* – Харків, 2002. – №79 (1). – С. 111-115.

*Дисертант розробив методику експерименту, узагальнив результати дослідю.*

29. **Березовський А.В.**, Сорока Н.М., Гончаренко Н.В. Ефективність хіміотерапевтичних препаратів при поліінвазіях фазанів // *Вет. медицина України.* – 2002. – №11. – С. 15-17.

*Дисертант розробив методику експерименту, узагальнив результати дослідю.*

30. **Березовський А.В.** Вивчення мутагенної активності нових комбінованих антигельмінтиків // *Вет. медицина України.* – 2002. – №12. – С. 15-16.

31. **Березовський А.В.**, Галат В.Ф., Уманець Д.П. Засоби та методи терапії отодектозу котів // *Науковий збірник НАУ – К.*, 2002. – Вип. 55. – С. 191-193.

*Дисертант розробив методику експерименту, узагальнив результати дослідю.*

32. **Березовський А.В.**, Сорока Н.М., Оборіна Т.Я. Ефективність препаратів брванол-Д та брванол-плюс при кишкових гельмінтозах собак // *Аграрний вісник Причорномор'я / Ветеринарні науки* – 2002. – Одеса, 2002. – С. 121-124.

*Дисертант розробив методику експерименту, узагальнив результати дослідю.*

33. **Березовський А.В.**, Галат В.Ф., Терапевтична і економічна оцінка вітчизняних антигельмінтиків при кишкових гельмінтозах свиней // *Вет. медицина: Міжвід. темат. наук. зб.* – Харків, 2002. – №80. – С. 74-77.

34. Деклараційний патент 46391 А Україна, А61К31/00. Препарат для терапії і профілактики гельмінтозів домашніх тварин і птахів “Брванол” / **А.В. Березовський (UA)**. – 2001074718; Заявл. 06.07.01; Опубл. 15.05.02, Бюл. №5.

35. Деклараційний патент 52512 А Україна, А61К31/00. Препарат “Бронтел-10%” для лікування та профілактики паразитарних захворювань сільськогосподарських і домашніх тварин / **А.В. Березовський (UA)** – 2002086512; Заявл. 05.08.02; Опубл. 16.12.02, Бюл. №12.

36. Деклараційний патент 52513 А Україна, А61К31/00. Препарат “Брванол плюс” для лікування та профілактики захворювань, спричинених гельмінтами та нашкірними паразитами / **А.В. Березовський (UA)** – 2002086513; Заявл. 05.08.02; Опубл. 16.12.02, Бюл. №12.

37. Деклараційний патент 52516 А Україна, А61К31/00. Препарат “Комбітрем” для лікування фасціольозу великої і дрібної рогатої худоби / **А.В. Березовський**, О.Б. Грицик (UA) – 2002086578; Заявл. 07.08.02; Опубл. 16.12.02, Бюл. №12.

38. Деклараційний патент 54074 А Україна, А61К31/00. Препарат “Бровадазол-плюс” для терапії і профілактики нематодозів сільськогосподарських тварин і птиці / **А.В. Березовський (UA)** – 2002043638; Заявл. 30.04.02; Опубл. 16.02.03, Бюл. №2.

39. Хімічна сумісність біологічно активних речовин. / А.В. Лисиця, С.А. Бялецький, М.С. Мандигра, В.О. Бусол, В.М. Горжеєв, **А.В. Березовський**. – Рівне, 1998. – 65с.

40. **Березовський А.В.** Впровадження сучасних імпортозамінних препаратів для терапії інвазійних хвороб тварин // *Тваринництво України.* – 2000. – № 3-4. – С. 19-20.

41. Dvojnos G., Kharchenko V., **Berezovsky A.**, Zhelezniak P., Kostenko N., Zvegintsova N., Solovkina L. The parasites of wild ungulates in Ukrainian reservations and their control // *ACTA PARASITOLOGICA: VIII EUROPEAN MULTI COLLOQUIUM OF PARASITOLOGY.* Poznan, 2000. – P. 163.

42. **Березовський А.В.** Ефективність різних схем застосування бровадазолу поросяттам при кишкових нематодозах // *Тези доповідей наукової конференції НАУ.* – К., 2001. – С. 45

43. Сучасні протипаразитарні препарати широкого спектру дії / В.Ф. Галат, К.В. Дідаш, С.Р. Карчемський, **А.В. Березовський** // *Проблеми зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб. наук. праць Харківського зоовет. ін-ту.* – Харків, 2001. – Вип.7. – С. 79-80.



44. **Березовский А.В.**, Приходько Ю.А. Изучение дезинвазионного действия препарата “Бровадез-20” // Мат. докл. науч. конф. “Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями (зоонозы)”, Вып.3. – М., 2002. – С. 57-58.

45. Резистентность циастомин лошадей к бензимидазольным препаратам / Т.А. Кузьмина, Е.А. Негруца, Г.М. Двойнос, **А.В. Березовский** // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – М., 2002. – Т. 38. – С. 189-194.

46. **Березовський А.В.** Аналіз ринку сучасних антигельмінтних препаратів. // Матер. доп. І Міжнарод. конф. з питань зооветеринарного бізнесу. – Ялта, 2002. – <http://www.zoovektor.alfacom.net/exhibitijns/zoobuis2002/doc/27.htm>.

47. **Березовський А.В.**, Стибель В.В. Вивчення мутагенної дії бровальзену та комбітрему на клітини кісткового мозку щурів // Тез. доп. XII конф. Укр. наук. тов. паразитол. – Севастополь, 2002. – С. 11.

48. Мандигра М.С., **Березовський А.В.**, Грицик О.Б. До питання трематодозів жуйних в Західному Поліссі України // Тез. доп. XII конф. Укр. наук. тов. паразитол. – Севастополь, 2002. – С. 64.

49. Галат В.Ф., Євстаф'єва В.О., **Березовський А.В.** Досвід лікування та профілактики саркоптозу свиней // Вет. медицина. Міжвід. темат. наук. зб. – Харків, 2002. – №80. – С. 164-166.

50. **Березовський А.В.**, Сорока Н.М., Оборіна Т.Я. Ефективність деяких антигельмінтиків при кишкових гельмінтозах собак // Тез. доп. 1-ї конф. проф.-викл. складу і аспірантів ННІ вет. медицини, якості і безпеки продукції АПК. – К., 2002. – С. 15-16.

**Березовський А.В. Теоретичні і практичні основи створення лікарських форм хіміотерапевтичних препаратів для терапії та профілактики інвазійних хвороб тварин. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора ветеринарних наук за спеціальністю 16.00.11 – паразитологія, гельмінтологія. – Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини УААН, Харків, 2003.

У дисертації викладено матеріали щодо створення, апробації та впровадження у виробництво різноманітних протипаразитарних препаратів широкого спектру дії (бровадазол, бровальзен, бронтел, бровермектин, бровалевамизол, бровадазол-плюс, брованол, брованол-плюс, комбітрем, бровадез, азидин-вет). На основі методу мас-спектрометричного моделювання обґрунтована доцільність комбінацій субстанцій з різним механізмом дії при розробці нових протипаразитарних лікарських засобів.

Досліджено вплив розроблених препаратів на організм тварин, встановлена їх терапевтична ефективність та доцільність застосування у ветеринарній медицині з економічної точки зору.

Основні результати праці дали змогу розробити нормативно-технічну документацію на виготовлення та настанови щодо застосування 11-и протипаразитарних препаратів у 26 лікарських формах.

**Ключові слова:** антигельмінтики, гельмінтози, біологічно активні речовини, домашні і сільськогосподарські тварини, хімічна сумісність.

**Березовский А.В. Теоретические и практические основы создания лекарственных форм химиотерапевтических препаратов для терапии и профилактики инвазионных болезней животных. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени доктора ветеринарных наук по специальности 16.00.11 – паразитология, гельминтология. – Институт экспериментальной и

клинической ветеринарной медицины УААН, Харьков, 2003.

Диссертация посвящена исследованиям по созданию различных противопаразитарных средств в Украине. Автором разработано, испытано и организовано производство пяти одноосновных антигельминтиков: бровадазола и бровальзена в форме порошка, таблеток и эмульсии; бровермектина, бровалевамизола и бронтела в форме растворов для парентеральных инъекций. На основании использования биофизического метода времяпролетной плазменно-десорбционной масс-спектрометрии для определения состояния молекул биологически активных веществ в смесях спроектировано и экспериментально обосновано использование четырех комплексных антигельминтиков (бровадазол-плюс, брованол, брованол-плюс, комбитрем). Экспериментально обосновано их применение при основных гельминтозах сельскохозяйственных и домашних животных.

В исследованиях, выполненных на свиньях, препарат бровадазол показал 100% эффективность при кишечных нематодозах, вызванных возбудителями *Ascaris suum*, *Oesophagostomum longicaudatum*, *Trichuris suis*. У дегельминтизированных животных установлено увеличение среднесуточных привесов на 25,6-29,2%. Окупаемость затрат на лечение болезни происходило в течение 2-х суток за счет дополнительного привеса животных.

В исследованиях на собаках подтверждена высокая антигельминтная эффективность комплексных препаратов брованол и брованол-плюс. Разработаны оптимальные схемы применения их против разных видов гельминтов.

Новый комплексный препарат комбитрем оказывает губительное влияние на личиночные формы *Fasciola hepatica* при экспериментальном фасциозе овец и против половозрелых стадий паразитов у крупного рогатого скота. В применяемых дозах комбитрем одновременно был высокоэффективным средством против основных нематодозов органов дыхания и пищеварения жвачных животных.

В опытах на белых крысах установлено, что максимальные терапевтические дозы производимых антигельминтиков при пероральном введении не оказывают мутагенного влияния на клетки костного мозга экспериментальных животных.

Изучена фармакокинетика антигельминтиков из группы бензимидазола. Установлено, что бровальзен и бровадазол не одинаково распределяются и накапливаются в органах и тканях разных видов продуктивных животных. У свиней через сутки они определялись больше всего в сердце, печени, а также в головном мозге, легких и жире. Из мышц их выделяли на 7-е сутки. Остатки альбендазола в печени и сердце находили на 30-е сутки. В овец через сутки антигельминтики определялись в содержимом сычуга, тонкого и толстого кишечника, а также в мышцах, сердце, печени, легких, головном мозге и крови. Из мышц выделяли бровальзен на 3, а бровадазол – 7-е сутки. На 20-е сутки альбендазол оставался еще в сердце и жировой ткани, а фенбендазол – в сердце. У кур через сутки препараты больше всего накапливались в сердце, печени, легких, почках, а в мышцах – только бровальзен. Через 14 суток остатки обоих препаратов определяли в печени и почках. С яйцами бровальзен и бровадазол не выводились, а в молоке коров их определяли в течений двух суток после дегельминтизации.

В результате проведенных исследований:

- усовершенствована терапии фасциоза жвачных животных препаратами альбендазола в зависимости от интенсивности инвазии;
- установлена эффективность комбинаций клозантела и левамизола против парамфистом и фасциол крупного рогатого скота;
- доказано целесообразность применения “микродоз” бровермектина для химиотерапии гиподермоза на ранней стадии развития личинок подкожного овода;
- усовершенствовано схему применения препаратов на основании диминазена ацетурата при бабезиозе собак;

- разработано метод лечения отодектоза котом препаратом бронтел-10%;
- установлено наличие дезинвазионных свойств созданного препарата бровадез-20.

Разработаны технологические регламенты и технические условия на производство 11 противопаразитарных препаратов. Наставления о применении этих лечебных средств для ветеринарной медицины утверждены Государственным департаментом ветеринарной медицины Украины.

**Ключевые слова:** антигельминтики, гельминтозы, биологически активные вещества, домашние и сельскохозяйственные животные, химическая совместимость.

**Beresovskij A.V. Theoretical and practical bases of elaboration of chemopharmaceuticals for therapy and prevention of invasive in diseases in animals. – Manuscript.**

The dissertation for the receipt of a scientific degree of the doctor of veterinary sciences by speciality 16.00.11 – Parasitology, Helmitology. – Institute of experimental and clinical veterinary medicine Agrarian Academy of Ukraine, Kharkov, 2003.

In given dissertation are stated materials on elaboration, approbation and introduction in manufacture of various antiparasitogenic preparations of a broad spectrum of action (brovadasol, brovalsen, brontel, brovermektin, brovalevamisol, brovadasol-plus, brovanol, brovanol-plus, kombitrem, brovades, adisin-vet). On the basis of mass-spectrometer method of modeling the expediency substances' combination with the different mechanism of action by elaboration of new antiparasitogenic preparations is proved.

The influence of the developed preparations on animals' organism is investigated, their therapeutic efficiency and expediency of application in veterinary medicine from the economic point of view is established.

The basic results of this work have enabled to elaborate the specifications and technical documentation for manufacturing and directions for use of 11 antiparasitogenic preparations in 26 medical forms.

**Key words:** helminthicides, helminthism, biologically active substances, domestic and farm animals, chemical compatibility.