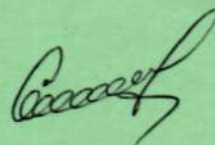


**УКРАЇНЬСЬКА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК
НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
„ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ВЕТЕРИНАРНОЇ
МЕДИЦИНИ”**

**СТИБЕЛЬ
ВОЛОДИМИР ВОЛОДИМИРОВИЧ**



УДК 619:615.28:636.4

АСОЦІАТИВНІ ІНВАЗІЇ У СВИНЕЙ
(епізоотологія, розробка, фармако-токсикологічне та терапевтичне
обґрунтування щодо застосування бровермектин-грануляту)

16.00.11 – паразитологія, гельмінтологія

16.00.04 – ветеринарна фармакологія та токсикологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора ветеринарних наук

Харків-2007

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Экспериментально подтверждено, что метаболиты аскаридов, трихурисов и эзофагостом, а также содержимое инвазионных яиц, личинок и их гомогенаты способны влиять на геном бактерий в штаммах *Salmonella thyphimurium* TA 98 i TA 100 и вызывать генные мутации как по механизму “сдвига рамки считывания”, так и по механизму “пар основ”. Мигрирующие личинки нематод проявляют мутагенное действие на клетки периферической крови и костного мозга белых крыс и лимфоциты крови поросят, которое характеризуется увеличением количества эритроцитов с микроядрами и аберраций хромосом особенно на начальной стадии инвазионного процесса. Геномные нарушения в кариотипе зависят от вида паразита, особенностей его биологии и жизненного цикла. Снижение количества микроядер и

хромосомных aberrаций в клетках костного мозга и лимфоцитах крови на заключительных стадиях инвазии являются следствием уменьшения выделения экскреторно-секреторных метаболитов нематодами. Продукты обмена веществ личинок аскаридов, трихуридов и эзофагостом проявляют генотоксическое и цитотоксическое воздействие на соматические ткани хозяина. Они вызывают повышение одноцепочных разрывов щелочно-лабильных сайтов ядерной молекулы ДНК, апоптических клеток в костном мозге, которое является прямопропорциональным количеству введенного биологически-инвазионного материала и характеризуется увеличением в начале эксперимента показателя "момента хвоста" и количества апоптических клеток, а также постепенным уменьшением этих показателей в конце эксперимента.

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

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

Экспериментальными и производственными испытаниями подтверждена высокая (100 %) терапевтическая эффективность бровермектин-гранулята в дозе

0,2 г/кг массы тела при моно- (аскароз, эзофагостомоз, трихуроз, саркоптоз) и полиинвазиях свиней разных возрастных групп.

Ключевые слова: Аскариды, трихуриды, эзофагостомы, саркоптемы, кровь, поросята, бровермектин-гранулят, мышцы, крысы, токсичность, кумуляция, фармакокинетика, мутагенность, момент хвоста, апоптические клетки.

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

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

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

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

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

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

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