

И.А. АРХИВОВ

**АНТИГЕЛЬМИНТИКИ:  
ФАРМАКОЛОГИЯ  
И ПРИМЕНЕНИЕ**

Москва - 2003

**И.А. АРХИПОВ**

**АНТИГЕЛЬМИНТИКИ:  
ФАРМАКОЛОГИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**

**Москва – 2009**



УДК 619:616.995.1-085

А в т о р: И.А. Архипов

Р е ц е н з е н т ы: Ю.Ф. Петров, академик РАСХН (Ивановская ГСХА им. Д.К. Беляева), В.Е. Абрамов, доктор ветеринарных наук, профессор (ВГНКИ), Ф.С. Михайлицын, доктор фармацевтических наук, профессор (ИМПитМ им Е.И. Марциновского).

**Архипов И.А.**

Антигельминтики: фармакология и применение. – М., 2009. – 406 с.

ISBN 978-5-85941-305-8

В монографии представлен анализ результатов собственных исследований и литературных данных по истории создания антигельминтиков, химическим и фармако-токсикологическим свойствам, механизму действия, фармакокинетике, методам определения антигельминтиков в органах и тканях животных, эффективности их при трематодозах, нематодозах и цестодозах и даны особенности их применения на различных видах животных, птиц, рыб, рептилий и у человека.

Для практических ветеринарных врачей, медиков, биологов, научных сотрудников-паразитологов и фармакологов, преподавателей вузов, а также аспирантов и студентов.

УДК 619:616.995.1-085

ISBN 978-5-85941-305-8

© Архипов И.А.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	7
<b>Глава 1. История создания антигельминтиков</b>	8
1.1. Трематодоциды	9
1.2. Нематодоциды	12
1.3. Цестодоциды	17
<b>Глава 2. Химические свойства антигельминтиков</b>	19
2.1. Трематодоциды	19
2.1.1. Галогенированные углеводороды	19
2.1.2. Галогенированные фенолы и бисфенолы	21
2.1.3. Салициланилиды	22
2.1.4. Бензимидазолы	24
2.1.5. Бисанилиды	25
2.1.6. Бензенсульфонамиды	25
2.2. Нематодоциды	26
2.2.1. Бензимидазолы	26
2.2.2. Имидазотиазолы	33
2.2.3. Тетрагидропиримидины	34
2.2.4. Фосфорорганические препараты	35
2.2.5. Авермектины и милбемицины	37
2.2.6. Препараты разного происхождения	38
2.3. Цестодоциды	43
2.3.1. Цестодоциды растительного происхождения	43
2.3.2. Амидины	43
2.3.3. Салициланилиды	44
2.3.4. Изотиоцианаты	45
2.3.5. Изоквинолины	46
2.3.6. Препараты разного происхождения	46
<b>Глава 3. Механизм действия антигельминтиков</b>	47
3.1. Бензимидазолы	47
3.2. Ивермектины	55
3.3. Пиперазины	53
3.4. Пиримидины и имидотиазолы	54
3.5. Хлорированные углеводороды	55
3.6. Салициланилиды	56
3.7. Фосфорорганические препараты	58
3.8. Дифенилсульфиды	58
3.9. Изоквинолины	58
<b>Глава 4. Фармако-токсикологические свойства антигельминтиков</b>	60

4.1.	Бензимидазолы	60
4.2.	Ивермектины	64
4.3.	Пиперазины	74
4.4.	Пиримидины и имидатиазолы	76
4.5.	Хлорированные углеводороды	82
4.6.	Салициланилиды	84
4.7.	Бисанилиды	93
4.8.	Дифенилсульфиды	93
4.9.	Изоквинолины	94
4.10.	Бисфенолы	96
<b>Глава 5. Фармакокинетика антигельминтиков и сроки выделения их из организма животных</b>		96
5.1.	Бензимидазолы	96
5.2.	Ивермектины	102
5.3.	Пиперазины	105
5.4.	Пиримидины	106
5.5.	Хлорированные углеводороды	111
5.6.	Салициланилиды	113
5.7.	Дифенилсульфиды	116
5.8.	Имидатиазолы	119
5.9.	Изоквинолины	120
<b>Глава 6. Методы определения антигельминтиков в органах и тканях животных</b>		120
6.1.	Бензимидазолы	120
6.2.	Ивермектины	134
6.3.	Пиперазины	140
6.4.	Пиримидины	142
6.5.	Хлорированные углеводороды	144
6.6.	Салициланилиды	145
6.7.	Дифенилсульфиды	146
<b>Глава 7. Эффективность антигельминтиков</b>		148
7.1.	Бензимидазолы	148
7.2.	Ивермектины	158
7.3.	Пиримидины	170
7.4.	Салициланилиды	171
7.5.	Имидатиазолы	178
7.6.	Изоквинолины	182
7.7.	Бифенилсульфиды	183
<b>Глава 8. Терапия трематодозов</b>		185
8.1.	Фасциолез	185
8.2.	Парамфистоматидозы	192
8.3.	Дикроцелиоз	195

8.4. Описисторхоз	119
8.5. Трематодозы птиц	119
8.6. Трематодозы диких животных	200
8.7. Трематодозы человека	201
<b>Г л а в а 9. Терапия нематодозов</b>	202
9.1. Нематодозы жвачных	202
9.2. Нематодозы лошадей	207
9.3. Нематодозы свиней	217
9.4. Нематодозы птиц	225
9.5. Нематодозы плотоядных	231
9.6. Нематодозы рыб	245
9.7. Нематодозы диких животных	247
9.8. Нематодозы рептилий	249
9.9. Нематодозы человека	252
<b>Г л а в а 10. Терапия цестодозов</b>	253
10.1. Цестодозы жвачных	253
10.2. Цестодозы лошадей	262
10.3. Цестодозы плотоядных	263
10.4. Цестодозы птиц	269
10.5. Цестодозы рыб	274
10.6. Цестодозы диких копытных	276
10.7. Цестодозы рептилий	276
10.8. Цестодозы человека	277
<b>Г л а в а 11. Особенности применения антигельминтиков</b>	281
11.1. О порядке испытаний и оценке эффективности антигельминтиков	281
11.2. Количественный метод копрооволарвоскопии и подсчет количества яиц и личинок гельминтов в г фекалий	291
11.3. Оптимальные сроки применения антигельминтиков при гельминтозах жвачных	292
11.4. Экологическая оценка применения антигельминтиков и пути снижения экологического риска	295
11.5. Побочные действия антигельминтиков и способы их предотвращения	300
11.6. Лекарственные формы и способы применения противопаразитарных средств для животных	302
11.7. Пути повышения эффективности и безопасности применения антигельминтиков	310
11.8. Методы выявления резистентности гельминтов к антигельминтикам	316
11.9. Методы профилактики развития резистентности	

паразитов к препаратам	319
11.10. Особенности применения антигельминтиков на разных видах животных	323
<i>Список используемой литературы</i>	340
<i>Предметный указатель</i>	401

## Предисловие

Эта монография является важной частью многих дисциплин, связанных с гельминтами и препаратами, активными против них. Особый интерес представляет монография для ветеринарных специалистов, которые ежедневно применяют препараты для профилактики и лечения гельминтозов животных. В монографии большое внимание уделяется как практическим аспектам применения противопаразитарных средств, так и экспериментальным методам химиотерапии. Представлена информация о химических свойствах, связи между химической структурой и активностью против гельминтов, а также механизме действия препаратов, фармако-токсикологических свойствах, методах определения препаратов в органах и тканях животных. Лечение при каждом заболевании имеет свои особенности. В связи с этим даны дозы и показания различных препаратов при основных гельминтозах животных с учетом их спектра действия и активности на разные стадии паразитов.

Для научных сотрудников и практикующих врачей описаны методы оценки эффективности антигельминтных препаратов, количественный метод копрооволарвоскопии, рациональные сроки и схемы применения антигельминтиков при основных гельминтозах животных.

Массовое применение антигельминтиков может привести к загрязнению окружающей среды, а длительное их применение приводит к развитию штаммов паразитов, резистентных к действию препаратов. Для предотвращения этих явлений в книге представлена информация по методам снижения экологического риска при применении антигельминтиков и способам предотвращения побочного действия и развития резистентности к их действию.

Надеюсь, что книга будет полезной как для научных сотрудников, так и практических ветеринарных специалистов, а также студентов и аспирантов.

# Глава 1

## История создания антигельминтиков

Лечением гельминтозов стали заниматься с тех пор, как были установлены заболевания, вызываемые гельминтами. С древних времен известны крупные гельминты кишечника, вызывающие заболевания, и с тех пор люди пытаются излечиваться от них.

Первоначально практически все лекарства были растительного происхождения или неизвестной химической структуры, которые применялись без научного обоснования, о чем сообщал E.S. Turner (1958). Наиболее подробно история создания противопаразитарных препаратов была описана F. Hawking (1963). Им дана оценка эволюции химиотерапии паразитарных болезней и методов применения отдельно против разных классов паразитов.

Согласно данным F. Kuchenmeister (1857) несколько исследователей занимались поиском эффективных препаратов в условиях *in vitro*, используя для этого непаразитических червей, а затем и круглых червей человека. F. Kuchenmeister предложил использовать для испытания препаратов свежевыделенных аскарид от собак и кошек. Аскарид инкубировали при температуре тела в специальной среде, чаще в яичном альбумине. Используя этот метод, автор испытал более 50 субстанций. Позднее этим методом была установлена активность гексилрезорцинола против аскарид и использовано графическое изображение мышечных сокращений гельминта или его паралича (R. Cavier, 1973).

M. Yokagawa (1962) испытывал препараты против эксцистированных метацеркариев *Paragonimus sp. in vitro* и выявил эффективность битионола, которая в последующем была подтверждена на животных и человеке.

В середине 19 века F. Kuchenmeister (1857) испытал в опытах *in vivo* препараты, которые показали активность в условиях *in vitro*. Он использовал собак и кошек, спонтанно инвазированных аскаридозами. Использованию спонтанной инвазии для поиска эффективных препаратов посвящено несколько диссертаций в конце 19 и в начале 20 веков. Чаще всего для этой цели использовали кошек, инвазированных описторхами и собак, зараженных парагонимами. И только с середины 20 века для испытания и изыскания новых препаратов стали использовать в качестве модели спонтанно инвазированных животных.

Для скрининга антигельминтиков были использованы кролики, естественно инвазированные *Passalurus* (1941); голуби, инвазированные *Ascaridia* (1947); мыши, зараженные *Syphacia* (1944) и *Aspiculurus* (1951) (цит. по R. Cavier, 1973).

Удобство в использовании и быстрая воспроизводимость экспериментально вызванных инвазий в химиотерапевтических опытах позволили чаще проводить скрининг препаратов на лабораторных моделях: *Nippostrongylus* – крыса (1943), *Aspiculurus* – мышь (1951), *Syphacia* – мышь (1952), *Nematospiroides* – мышь (1957), *Heterakis* – крыса (1955) (цит. по R. Cavier, 1973).

## 1.1. Трематодоциды

Первым препаратом против фасциолеза явился четыреххлористый углерод (С.Н. Barlow, 1925). Препарат был эффективным как против *Fasciola hepatica* крупного рогатого скота, так и *Fasciolopsis* человека. Нафтол тоже был эффективным, но более токсичным.

Против шистозомоза британский ученый J.B. Christopherson (1918) успешно испытал органическую сурьму. Один из дериватов сурьмы получил название фуадин и широко применялся в Египте. Затем был испытан при фасциолезе экстракт мужского папоротника, который в последующем производился в Венгрии под названием аспидиум в желатиновых капсулах, а также дистол и данистол (E. Perroncito, 1913).

Хронология создания трематодоцидов представлена в таблице 1.1.

Наряду с четыреххлористым углеродом в середине прошлого века применялся при фасциолезе гексахлорэтан, эффективность которого против фасциол установил М. Thienel (1926). Следует отметить, что эти два препарата долго использовались в качестве фасциолоцидов в нашей стране (Т.П. Веселова, 1968).

В 1960 г. в Германии была выявлена фасциолоцидная активность гетола, представляющего собой 1,4-бис-трихлорметилбензол (G. Lammler, 1960). Одновременно в Японии был синтезирован битионол (тетрахлордифенилсульфид), показавший высокий эффект против фасциол, парамфистом и мониезий (U. Ueno et al., 1960).

Год спустя немецкие ученые, W. Hohorst, G. Graefe (1961), разработали новый фасциолоцид гетолин.



## 1.1. Хронология создания трематоцидов

Препарат	Терапевтическая доза, мг/кг	Авторы	Год
Четыреххлористый углерод	0,05 мл	R.F. Montgomery	1926
Филиксан	200	Н.В. Демидов	1955
Битионол	150	А.К. Журавец	1968
Дертил	4	K.L. Kuttler et al.	1963
Сульфен	50	H. Ueno et al.	1964
Нитроксинил	15	M. Davis	1966
Занил	15	W.H. Jones	1966
Гексахлорпараксиллол	300	Т.П. Веселова	1968
Рафоксанид	15	H. Mrozik et al.	1969
Диамфенетид	100	J.C. Wood	1971
Гексихол	300	Т.П. Веселова и др.	1973
Ацемидофен	150	А.И. Вишняускас и др.	1974
Албендазол	10	V.J. Theodorides et al.	1976
Клорсулон	12	D.A. Ostlind et al.	1977
Ивомек плюс	12	H. Mrozik et al.	1977
Фасковерм	5	Van de Bosche et al.	1979
Тегалид	10	Ф.С. Михайлицин и др.	1981
Триклабендазол	25	J. Boray et al.	1981
Политрем	200	Т.П. Веселова и др.	1987
Люксабендазол	15	D. Duwel	1987
Куприхол	200	И.А. Архипов и др.	1995
Тетраксихол	200	И.А. Архипов и др.	1997
Антитрем	200	И.А. Архипов и др.	2001

В 1963 г. в Советском Союзе был ресинтезирован гетол под названием гексахлорпараксиллол и успешно испытан при фасциолезе (Т.П. Веселова и др., 1963). В этом же году из группы хлорированных углеводов был разработан дертил (K.L. Kuttler et al., 1963), который в дозе 3–4 мг/кг проявил высокую эффективность против взрослых фасциол, но из-за высокой токсичности препарат не нашел широкого применения. Аналогичная история произошла и с разработанным в Японии сульфеном (битин S) и оксинидом (U. Ueno et al., 1964).

В 1966 г. в Англии был разработан оксиклозанид под названием занил, проявивший в дозе 10–15 мг/кг фасциолоцидный эффект (W.H. Jones, 1966). Этот препарат быстро выводится из организма и является практически единственным фасциолоцидом для лактирующих коров, так как после второй дойки уже не обнаруживается в молоке коров.

Во второй половине XX в. каждая страна стремилась создать свой препарат против фасциолеза. Так, во Франции был разработан нитроксинил под торговым названием довеникс, который до сих пор применяется в ряде стран (M. Davis et al., 1966). В США H. Mrozik et al. (1969) успешно испытали при фасциолезе рафоксанид из класса салициланилидов. В ФРГ был синтезирован теренол (4-бром-2,6-диоксибензанилид), показавший в опытах G. Lammler et al. (1969) высокий эффект против юных и взрослых парамфистом.

В 1971 г. в Англии был впервые разработан препарат диамфенетид, эффективный при остром фасциолезе (S. Dickerson et al., 1971).

В бывшем Советском Союзе в 1973 г. был создан на основе 1,4-бис-трихлорметилбензола с добавлением гидроробизирующей жидкости гексихол, который был внедрен в ветеринарную практику страны Т.П. Веселовой, М.В. Дорошиной и др. (1973).

В 1976 г. был разработан албендазол из класса бензимидазолов, показавший эффективность при фасциолезе жвачных животных (V.J. Theodorides et al., 1976). Годом позже в США также был создан новый фасциолоцид из класса сульфонамидов клорсулон (D.A. Ostlind et al., 1977).

Заслуживает внимание разработанный из группы дийодобензамидов клозантел, применяемый в настоящее время при фасциолезе овец и крупного рогатого скота во многих странах, в том числе и в России (H.V. Bossche et al., 1979).

В Швейцарии в 1981 г. был разработан и испытан при фасциолезе животных триклабендазол (фазинекс), который по данным J. Voraу (1981) более активен против преимагинальных фасциол. Этот препарат, как и диамфенетид, является лучшим средством терапии острого фасциолеза и может применяться с целью профилактики этого заболевания.

В СССР в 1983 г. был синтезирован и испытан при фасциолезе тегалид из класса салициланилидов (В.П. Кондратьев, П.П. Диденко, Ф.С. Михайлицын, 1983). Препарат пока не внедрен в ветеринарную практику.

Одним из применяемых отечественных антигельминтиков при трематодозах является политрем, созданный на основе 1,4-бис-трихлорметилбензола с внесением сульфоната натрия (Т.П. Веселова, М.В. Дорошина, И.А. Архипов, 1987). Препарат производился в восьмидесятых годах в объеме около 600 т в год. На основе трихлорметилбензола с добавлением фталцианина меди была создана лекарственная форма под названием куприхол, которая показала более высокую эффективность при дикроцелиозе (И.А. Архипов и др., 1995). В 1997 г. был разработан комбинированный препарат – тетраксихол на основе трихлорметилбензола и тетрахлордифенилсульфида, показавший высокий эффект как против фасциол, так и парамфистом (И.А. Архипов и др., 1997).

## 1.2. Нематодоциды

Первые сведения об антигельминтиках, используемых против круглых червей, сообщал Alexander Tralles, живший в 525-605 гг. Он приводил перечень таких антигельминтных средств, как: сельдерей, лук-порей, петрушка, чеснок, мята, гранатные косточки, кресс, касторовое масло, грецкий орех, семена капусты в оливковом масле с рутей и портулаком, корни папоротника, полынь горькая, хеноподиум и сантонин. Последние четыре растительные субстанции долгие годы использовались в качестве антигельминтиков (С.Д. Leake, 1975).

В 1796 г. английский ученый J. Ching предложил в качестве антигельминтика использовать каломель (хлорид ртути) в форме таблеток, который также применялся продолжительное время, пока не стали появляться сообщения о случаях гибели детей после лечения этим препаратом (W.A. Jackson, 1972).

В последующие годы в большей степени применялся против нематодозов сантонин, полученный из цветков *Artemisia cina* и *A. kurramensis*. В 70-х годах прошлого века ежегодно производилось свыше 1000 т сантонина (М.В. Kreig, 1964). В Латинской Америке успешно использовали цитварное семя (*Chenopodium ambrosioides*) (М.М. Kliks, 1985). Из этого растения был приготовлен антигельминтик под названием аскаридол, который применялся в традиционной медицине в Европе и Китае для лечения аскаридоза.

В 1879–1880 гг. для лечения анкилостомоза был предложен тимол (5-метил-2-(метилэтил)фенол, выделенный из растений

*Thymus vulgaris*, а также экстракт мужского папоротника (А.С. Chandler, 1929).

В 1917–1922 гг. стали применять хеноподиевое масло, а в 1922–1929 гг. – четыреххлористый углерод. Этими препаратами по данным М.С. Hall (1918) излечено свыше сотни тысяч пациентов, зараженных анкилостомами.

В сороковых годах прошлого века был введен в ветеринарную практику фенотиазин, а сам препарат был разработан в 1883 г. А. Bernthsen (1883). Фенотиазин использовали при желудочно-кишечных нематодозах жвачных (Н.М. Gordon, 1939). Препарат не применяли в медицинской практике.

В 1920 г. Roders выявил на лабораторных животных соединение сурьмы, эффективное против вухерерий (F. Hawking, 1963). В 1945 г. Van Hoof установил эффективность сурамина при трипанозомозе. Филярицидная активность диэтилкарбамазина была установлена после Второй мировой войны в результате скрининга препаратов на хлопковых крысах, инвазированных *Litomosoides carinii* (F. Hawking, 1963).

Первое сообщение об эффективности препаратов мышьяка при филяриатозах относится к 1905 г. W.R. Blair (1905) отмечал улучшение клинического состояния собак при дирофиляриозе после лечения арсенидом натрия. F. Hawking в 1940 г. установил микрофилярицидную активность соединений мышьяка, но их значение значительно возросло после выявления их активности против взрослых дирофилярий у собак (G.F. Otto, T.H. Maren, 1947).

В последующие годы был разработан пиперазин (тиодифениламин), до сих пор широко применяющийся при нематодозах свиней, птиц, плотоядных и лошадей (Н.М. Gordon, 1939).

Прошедший век был эпохой разработки противопаразитарных препаратов, включая и нематодоцидов.

История создания основных нематодоцидов представлена в таблице 1.2.

Основные препараты против нематодозов были разработаны после Второй мировой войны. В 1948 году W.B. Martin et al. разработали пиперазин (1-4-диэтилендиамин), который прочно вошел в практику лечения нематодозов животных и человека и, особенно, аскаридатозов. В России препарат был внедрен в практику Е.И. Малаховой (1967) и до сих пор применяется в форме различных солей.

## 1.2. Хронология создания нематодоцидов

Препарат	Химическая формула	Год разработки	Автор
Фенотиазин	Тиодифениламин	1939	H.M. Gordon
Пиперазин	1-4-диэтилендиамин	1948	W.B. Martin et al.
Гигромицин	$C_{20}H_{37}N_3O_{13}$	1958	R.L. Mann et al.
ФОСы (кумафос)	$C_{14}H_{16}ClO_5$ PS	1959	H.R. Krueger et al.
Тиабендазол	2-(4-тиазолил)-1H-бензимидазол	1961	N.C. Brown et al.
Пирантел	1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[2-тиэнил)этирил]пиримидин	1966	W.C. Austin et al.
Тетрамизол	2,3,5,6-тетрагидро-6-фенил-имидазо[2,1-в]тиазол	1966	A.H. Raeymaekers et al.
Мебендазол	(5-бензоил-1H-бензимидазол-2-ил)метил карбаминовой кислоты эфир	1971	J.P. Brugmans et al.
Фенбендазол	[5-(фенилтио)-1H-бензимидазол-2-ил] карбаминовой кислоты эфир	1974	C. Baeder et al.
Оксфендазол	[5-(фенилсульфинил)-1H-бензимидазол-2-ил] метил карбаминовой кислоты эфир	1975	E.A. Averkin et al.

Препарат	Химическая формула	Год разработки	Автор
Албендазол	[5-(пропилтио)-1H-бензимидазол-2-ил] метил карбаминовой кислоты эфир	1976	V.J. Theodorides et al.
Фебантел	[[2-метоксиацетил-амино]-4 (фенилтио) фенил] карбонимидо-ил]бис метил карбаминовой кислоты эфир	1978	H. Wollweber et al.
Ивермектин	22,22 дигидроавермектин В <sub>1a</sub> , В <sub>1b</sub>	1979	J.R. Egerton et al.
Дорамектин	Дигидроавермектин В <sub>1a</sub>	1993	R.M. Jones et al.
Эприномектин	Эприномектин В <sub>1a</sub> (90 %) и В <sub>1a</sub> (10 %) 25-циклогексил-25-ди	1998	K. Guerrero et al.
Селамектин	(1-метилпропил)-5-диокси-22,23-дигидро-5-(гидроксимино)-авермектин В <sub>1</sub> моносахарид	2000	B.F. Bishop et al.

10 лет спустя после разработки пиперазина R.L. Mann et al. (1958) выявили нематодоцидную активность гигромицина ( $C_{20}H_{37}N_3O_{13}$ ). В нашей стране препарат был ресинтезирован и успешно внедрен в практику борьбы с аскаридозом свиней Е.И. Малаховой (1968).

Первые сообщения об использовании фосфорорганических соединений (ФОСсов) в качестве нематодоцидов сделаны Н.Р. Krueger et al. (1959). Однако ФОСсы долго не использовались на продуктивных животных из-за возможной контаминации ими продуктов питания. В последние годы они применяются для лечения лошадей и плотоядных.

Значительным достижением в химиотерапии гельминтозов было открытие в 1961 г. первого препарата из класса бензимидазолов – тиабендазола (2-(тиазолил-1Н-бензимидазол). Нематодоцидные свойства этого препарата выявлены N.C. Brown et al. (1961).

В последующие годы этот класс соединений явился одним из основных источников синтеза высокоэффективных антигельминтиков широкого спектра действия. В настоящее время тиабендазол в нашей стране в ветеринарии не применяется из-за наличия других препаратов из этого класса соединений. Тиабендазол успешно используется как средство защиты растений от нематод и грибковых заболеваний.

W.C. Austin et al. (1966) разработали пирантел – 1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[2-тиэнил)этилен]пиримидин, который оказался эффективным и безопасным средством лечения нематодозов человека и животных. Одновременно с пирантелом А.Н. Raeymaekers et al. (1966) успешно испытали против нематод тетрализол, представляющий собой 2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо[2,1-в]тиазол. Тетрализол, а затем его левовращающий изомер левамизол нашли широкое применение при лечении желудочно-кишечных и легочных нематодозов.

Основными средствами терапии и профилактики гельминтозов во многих странах мира являются препараты из класса бензимидазолов. После создания тиабендазола этот класс соединений явился одним из основных источников синтеза таких антигельминтиков широкого спектра действия, как мебендазол (J.P. Bruggmans et al., 1971), фенбендазол (С. Baeder et al., 1974), оксфендазол (Е.А. Averkin et al., 1975), албендазол (V.J. Theodorides et al., 1976). Из класса пробензимидазолов широко применяется фебантел, синтезированный Н. Wollweber et al. (1978).

Открытие в 1979 году авермектинов обозначило новую эру в лечении и профилактике паразитозов. Ивермектин, представ-

ляющий собой 22,22-дигидроавермектин  $V_{1a}$ ,  $V_{16}$ , успешно испытан при нематодозах животных. Кроме нематодоцидной активности ивермектин оказался высокоэффективным против вшей, клещей и личинок гиподерм. В последние десятилетия были разработаны дигидроавермектин  $V_{1a}$  под названием дорамектин (R.M. Jones et al., 1993), эприномектин (K. Guerrero et al., 1998) и селамектин (B.F. Bishop et al., 2000). Препараты из класса макроциклических лактонов отличаются высокой эффективностью в микродозах, персистентностью действия и широким спектром активности.

### 1.3. Цестодоциды

Одним из первых средств лечения цестодозов животных и человека были натуральные органические продукты: ареколин, камала, семена тыквы, а также сульфат меди и другие неорганические соединения.

Подробную систематизацию цестодоцидных средств предложили Р. Andrews, G. Bonse (1986). Согласно их данным цестодоцидными свойствами обладают:

натуральные органические продукты: арековый орех (ареколин), цветки хризантемы (пиретрум), ягоды *Diospyros* (диоспирил), кора *Holarrhena*, камала, корневище мужского папоротника, гранат, семена тыквы (кукурбитин);

антибиотики: аксеномицин, гомомицин, стрептотрицин, тиамицин;

неорганические соединения: сульфат меди, соединения олова, перманганат калия, арсенат свинца, олова, цинка, меди и кальция;

фосфорорганические соединения: циклофозамид, дихлорфос, диуредозан, фоспират, метрифонат, иредофос;

фенольные соединения: гексилресорцинол, р-изопропилбромокрезол;

дифенилметаны: дихлорофен, гексахлорофен;

бисульфиды: битионол, сульфоксид битионола;

салициланилиды: никлозамид, оксиклозанид, рафоксанид, резорантел;

дериваты акридина: акранил; хлороквин, квинакрин;

изотиоцианаты: битосканат, нитросканат;

нафтамидины: бунамидин;

бензимидазол карбаматы: албендазол, камбендазол, фенбендазол, мебендазол, оксфендазол, парбендазол.



В таблице 1.3. представлены сведения по истории создания основных цестодоцидов во 2-й половине XX в. Большую роль в борьбе с мониезиозом жвачных и другими цестодозами животных оказал никлозамид, синтезированный в 1960 г. R. Gonnert, E. Schraufstatter. Препарат под названием фенасал был ресинтезирован в нашей стране и до сих пор используется в ветеринарной и медицинской практике, особенно, при лечении мониезиоза овец и ботриоцефалеза рыб.

W.C. Campbell (1961) выявил цестодоцидную активность камбендазола из группы бензимидазол карбаматов. В последующие годы была выявлена эффективность против цестод и других препаратов из класса бензимидазолов, а именно мебендазола (D.D. Heath et al., 1975), албендазола (H. Ciordia et al., 1978), фенбендазола (D. Duwel, 1978) и оксфендазола (S.A. Michael et al., 1979).

Эффективным препаратом против цестодозов собак (кроме эхинококкоза) оказался бунамидин гидрохлорид, разработанный R. Baltzby et al. (1965).

Наиболее эффективным цестодоцидом, в том числе при эхинококкозе, является празиквантел из класса изохинолинов, синтезированный в Германии H. Thomas et al. (1975). Этот препарат в настоящее время является наиболее применяемым цестодоцидом в ветеринарной и медицинской практике.

### 1.3. Хронология создания основных цестодоцидов

Препарат	Химическая формула	Год разработки	Автор
Ареколин	3-пиридин карбоксикацид-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилэфир	1950	L.H. Knox
Фенасал (никлозамид)	2,5-дихлоро-4-нитросалициланилид	1960	R. Gonnert, E. Schraufstatter
Камбендазол	[2-(4-тиазолил)-1Н-бензимидазол-5-ил]-карбаминовой кислоты	1961	W.C. Campbell
Бунамидин гидрохлорид	1-метилэтил эфир N,N-дибутил-4-(гексилокси)-1-нафтале-не-карбоксимидамид	1965	R. Baltzby et al.
Нитросканат	1-изотиоцианато-4-(4-нитрофенокси) бензен	1973	J.C. Boray et al.

Препарат	Химическая формула	Год разработки	Автор
Празиквантел	2-циклогексилкарбонил-1,2,3,6,7,11в-гексагидро-4Н-пиразино [2,1-а]-изохинолин-4-Н	1975	H. Thomas et al.
Мебендазол	(5-бензоил-1Н-бензимидазол-2-ил)метил карбаминовой кислоты эфир	1975	D.D. Heath et al.
Албендазол	[5-(пропилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] метил карбаминовой кислоты эфир	1978	H. Ciordia et al.
Фенбендазол	[5-(фенилтио)-1Н-бензимидазол-2-ил] карбаминовой кислоты метил эфир	1978	D. Duwel
Оксфендазол	[5-(фенилсульфинил)-1Н-бензимидазол-2-ил] метил карбаминовой кислоты эфир	1979	S.A. Michael et al.

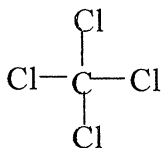
## Глава 2 ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АНТИГЕЛЬМИНТИКОВ

### 2.1. Трематодоциды

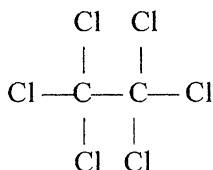
#### 2.1.1. Галогенированные углеводороды

При описании химических свойств препаратов использованы данные W.C. Campbell, R.S. Rew (1986).

Химиотерапия фасциолеза впервые разработана в двадцатых годах на основе экстракта мужского папоротника и двух галогенированных углеводородов: четыреххлористого углерода и гексахлорэтана. Четыреххлористый углерод имеет структурную формулу

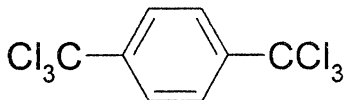


Структурная формула гексахлорэтана



Эти препараты применяли в США и бывшем СССР долгие годы, но из-за мутагенного эффекта их не стали использовать в ветеринарии. Такая же участь была и у фреона 112 (дифлуоротетрахлорэтана).

Наибольшее применение получил 1,4-бистрихлорметилбензол (гетол), особенно, в ФРГ, а затем под названием гексихол и политрем на территории бывшего Советского Союза. Препарат имеет структурную формулу:



Обособленную структуру имеет гетолин, имеющий высокую активность против дикроцелий.

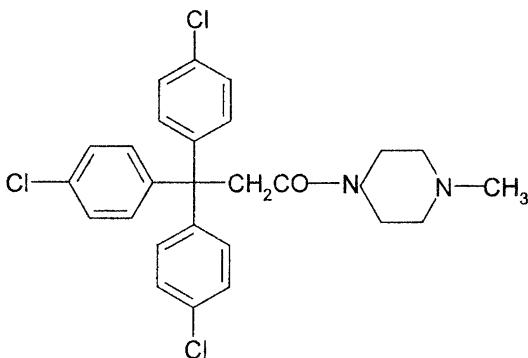
**Гетолин** –  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}$ .

Молекулярная масса: 487,85.

Химическая формула: 1-метил-4-[3,3,3-трис(4-хлорфенил)-1-оксопропил]пиперазин.

Синонимы: LZ-5446, дикроден.

Структурная формула:



Растворимость: хорошо растворяется в алкоголе и горячей воде.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок мышам равна 610 мг/кг.

### 2.1.2. Галогенированные фенолы и бисфенолы

Первым представителем этого класса соединений явился гексахлорофен, применяемый против взрослых *F. hepatica*, в 50–60 годах XX в.

**Гексахлорофен** – C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>6</sub>O<sub>2</sub>.

Молекулярная масса: 406,92.

Химическая формула: 2,2'-метиленбис[3,4,6-трихлоро] фенол.

Синонимы: билевон.

Растворимость: не растворим в воде, растворим в алкоголе, ацетоне, эфире, пропилен гликоле.

**Менихлофофан** – C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.

Молекулярная масса: 345,09.

Химическая формула: 5,5'-дихлоро-3,3'-динитро-[1,1'-бифенил]-2,2'-диол.

Синонимы: никлофофан, байер 9015, билевон-М.

Растворимость: не растворим в воде, растворим в органических растворителях.

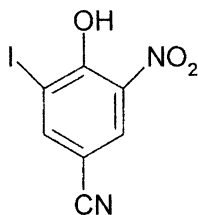
**Нитроксинил** – C<sub>7</sub>H<sub>3</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 290,03.

Химическая формула: 4-гидрокси-3-йодо-5-нитробензонитрил.

Синонимы: довеникс, тродакс, дисмиосикс.

Структурная формула:



Растворимость: слабо растворим в воде, растворим в органических растворителях.

**Битионол** – C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

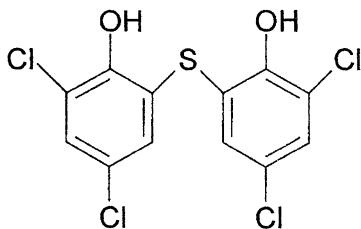
Молекулярная масса: 356,07.

Химическая формула: 2,2-тиобис[4,6-дихлоро]фенол.

Растворимость: практически не растворим в воде, растворим в ацетоне, диметилацетамиде, слабо растворим в пропилен гликоле и этаноле.

Сульфоксид битионола (битин S) имеет формулу C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S и молекулярную массу 370,07.

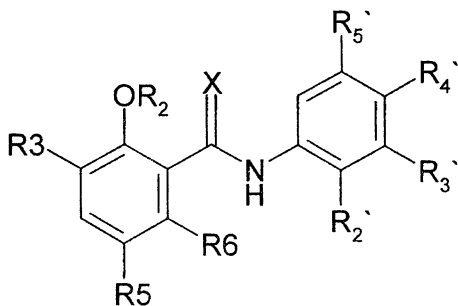
Структурная формула:



### 2.1.3. Салициланилиды

Антигельминтики из этого класса соединений широко используются для терапии фасциолеза животных. Наиболее применяемыми препаратами являются оксиклозанид (занил), рафоксанид (дисалан), клозантел (фасковерм) и другие.

Структурная формула этих препаратов имеет общий вид:



Препарат	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>5</sub>	R <sub>6</sub>	X	R <sub>2</sub> '	R <sub>3</sub> '	R <sub>4</sub> '	R <sub>5</sub> '
Трибромсалан	H	Br	Br	H	O	H	H	Br	H
Оксиклозанид	H	Cl	Cl	Cl	O	OH	Cl	H	Cl
Клиоксанид	COCH <sub>3</sub>	I	I	H	O	H	H	Cl	H
Рафоксанид	H	I	I	H	O	H	Cl		H
Клозантел	H	I	I	H	O	CH <sub>3</sub>	H		Cl

**Трибромсалан** – C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>.

Молекулярная масса: 449,96.

Химическая формула: 3,5-дибромо-N-(4-бромофенил)-2-гидроксибензамид.

Синонимы: диафен, гиломид.

Растворимость: практически не растворим в воде, растворим в органических растворителях, хорошо растворяется в диметилформамиде.

**Оксиклозанид** – C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 401,48.

Химическая формула: 2,3,5-трихлоро-N-(3,5-дихлоро-2-гидроксифенил)-6-гидроксибензамид.

Синонимы: занил, салинид.

Растворимость: не растворим в воде, растворим в диметилформамиде.

**Клиоксанид** – C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 541,54.

Химическая формула: 2-(ацетилокси)-N-(4-хлорофенил)3,5-дийодобензамид.

Синонимы: тремерад, бензанилид.

Растворимость: не растворим в воде, растворим в диметилформамиде, ацетоне и метаноле.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> для овец при введении в рубец составляет 420 мг/кг.

**Рафоксанид** – C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 626,01.

Химическая формула: N-[3-хлоро-4-(4-хлорофенокси)-фенил]-2-гидрокси-3,5-дийодобензамид.

Синонимы: МК-990, бованид, дуофас, флуканид, ранид, дисалан, дисалар.

Растворимость: практически не растворим в воде, растворим в ацетоне, метаноле, диметилформамиде.

**Клозантел** – C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Молекулярная масса: 663,08.

Химическая формула: N-(5-хлоро-4-[(4-хлорофенил)-цианометил]-2-метилфенил)-2-гидрокси-3,5-дийодобензамид.

Синонимы: фасковерм, сантел, клозантекс, роленол.

## 2.1.4. Бензимидазолы

Первым препаратом из этого класса соединений эффективным против трематод оказался тиабендазол, который в повышенной дозе был эффективен против *Dicrocoelium lanceatum*. Эффективность против взрослых *F. hepatica* проявил также албендазол в повышенной дозе. Особый интерес для лечения фасциолеза представляет триклабендазол, который высоко эффективен против преимагинальных *F. hepatica*.

Учитывая то, что тиабендазол и албендазол обладают нематодоцидной активностью и описаны в разделе «Нематодоциды», кратко даем характеристику триклабендазола.

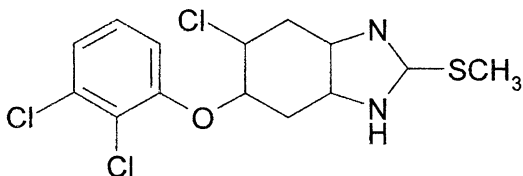
**Триклабендазол** – C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>OS.

Молекулярная масса: 501,80.

Химическая формула: 5-хлоро-6-(2,3-дихлорофенокси)-2-(метилтио)1H-бензимидазол.

Синонимы: CGA 89317, фазинекс.

Структурная формула:



### 2.1.5. Бисанилиды

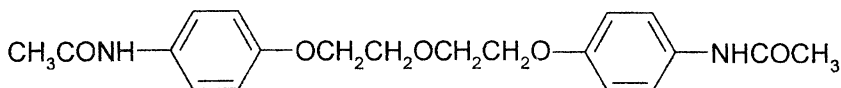
**Диамфенетид** –  $C_{20}H_{24}N_2O_5$ .

Молекулярная масса: 372,42.

Химическая формула: бис-(4-ацетаминофенил-окси)-этиловый эфир.

Синонимы: корибан, ацемидофен, ацетвикол.

Структурная формула:



### 2.1.6. Бензенсульфонамиды

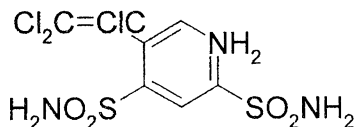
**Клорсулон** –  $C_8H_8Cl_3N_3O_4S_2$ .

Молекулярная масса: 380,66.

Химическая формула: 4-амино-6-(трихлорэтиленил)-1,3-бензенидисульфонамид.

Синонимы: МК-401, куратрем.

Структурная формула:



Растворимость: растворим в горячей воде, алкоголе, этилацетате, эфире, диметилформамиде, не растворим в  $CHCl_3$ .



## 2.2. Нематодоциды

До 1938 г. не было эффективных препаратов для лечения нематодозов. Слабая активность установлена у мышьяковистых соединений и различных природных продуктов: никотина и хеноподиевого масла. Открытие фенотиазина сделало этот препарат широко применяемым, несмотря на его слабую активность.

Из группы бензимидазолов тиабендазол был разработан в 1961 г. N.C. Brown et al. (1961). Это открытие явилось новой эрой в лечении гельминтозов. Препарат имеет широкий спектр действия, безопасен и высоко эффективен при нематодозах, в том числе, против легочных гельминтов, цестод и фасциол.

В 1965 г. был открыт тетраимизол и в последующем левамизол, которые были относительно безопасными при пероральном и парентеральном введении и нашли широкое применение, особенно, на крупном рогатом скоте. В этот же период разработаны пирантел и морантел. В дальнейшем морантел использовали для разработки болюсов пролонгированного действия.

В 1976 г. были открыты авермектины и затем разработан ивермектин, являющийся средством широкого противопаразитарного действия. Ивермектин высокоэффективен как при оральном или парентеральном введении. Он также активен против эктопаразитов. Исследования по разработке эффективных препаратов продолжаются во многих исследовательских институтах, на основе изучения механизма действия и сравнительной биохимии.

### 2.2.1. Бензимидазолы

Открытие в 1961 г. тиабендазола было началом новой эры в лечении гельминтозов. Тиабендазол явился средством широкого спектра действия (N.C. Brown et al., 1961). Оригинальным образцом из бензимидазолов является 2-фенил бензимидазола, который был короткое время на рынке. Изучение зависимости активности от структуры препаратов показало, что наиболее активным является ароматическая группа во 2-м положении, а замещение в 4-м положении вызывало снижение активности. Активность препарата сохранялась в 5-м положении и повышалась 5-карбаматом.

Тиабендазол метаболизируется до неактивного 5-гидроокситиабендазола с периодом полураспада 11 мин в организме белых крыс и выделяется в форме смеси фенола и глюкуронида.

**Тиабендазол** –  $C_{10}H_7N_3S$ .

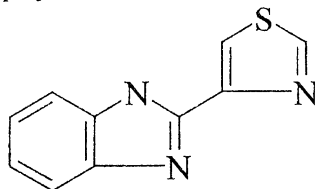
Молекулярная масса: 201,26.

Синонимы: МК-360, омнизол, тиабен, тибензол, бовизол, эп-рофил, эквизол, минтезол, мертект, ломбристоп, минзолум, нетаран, поливал, ТВЗ, текто.

2-(4-тиазолил-1Н-бензимидазол);

4-(2-бензимидазолил)тиазол.

Структурная формула:



Кристаллический порошок, температура плавления 304-305 °С.

Растворимость: максимальная – в воде при рН 2,2 3,84 %, растворяется в диметилформамиде, слабо – в алкоголе, эфире, хлорированных углеводородах.

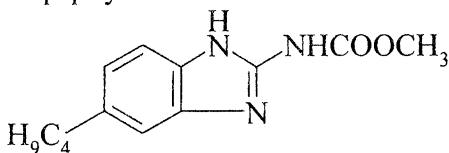
Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок мышам, крысам и кроликам равна соответственно 3,6; 3,1 и 3,8 г/кг.

**Парбендазол** – C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.

Молекулярная масса: 247,29.

Химическая формула: 5-бутил-2-(карбометоксиамино)-бензимидазол.

Структурная формула:



Синонимы: SKF 29044, гельматак, верминул, vorm гард.

Свойства: белый кристаллический порошок, температура плавления 225–227 °С.

Растворимость: растворяется в этаноле, практически не растворяется в воде.

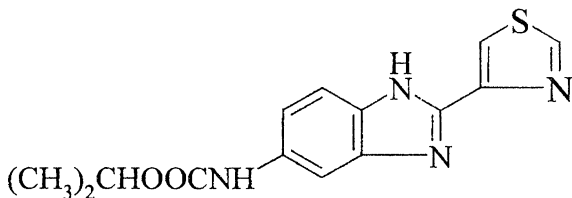
Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении белым мышам и крысам в желудок > 4 г/кг.

**Камбендазол** – C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S.

Молекулярная масса: 302,35.

Химическая формула: 5-изопропоксикарбониламино-2-(4-тиазолил)бензимидазол.

Структурная формула:



Синонимы: МК-905, бонлам, бовикам, камбет, эквибен, навазол, новибен.

Свойства: белый кристаллический порошок без запаха. Температура плавления 238–240 °С

Растворимость: растворяется в алкоголе, диметилформамиде, ацетоне, слабо растворим в бензине, 0,1 М растворе HCl, практически не растворим в изооктане и воде. Он стабилен в кислотах и основаниях при pH 1–12.

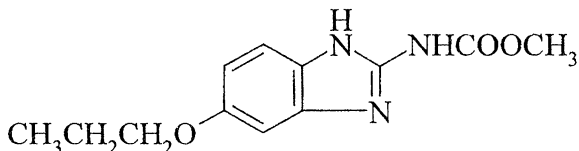
Камбендазол более активен, чем тиабендазол.

**Оксбендазол** – C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 249,27.

Химическая формула: 5-пропокси-2-(карбометоксиамино)бензимидазол.

Структурная формула:



Синонимы: SKF 30310, антгельцид, эквитак.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 230–230,5 °С.

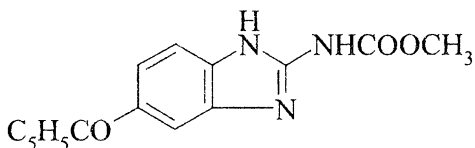
Препарат разработан V.J. Theodorides et al. (1973).

**Мебендазол** – C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 295,35.

Химическая формула: метил 5-бензоил-2-бензимидазол-карбамат.

Структурная формула:



Синонимы: R 17635, овителмин, пантелмин, телмин, верми-  
ракс, вермокс.

Свойства: белый кристаллический порошок, температура  
плавления 288,5 °С.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок овцам > 80 мг/кг,  
белым мышам, крысам и цыплятам > 40 мг/кг.

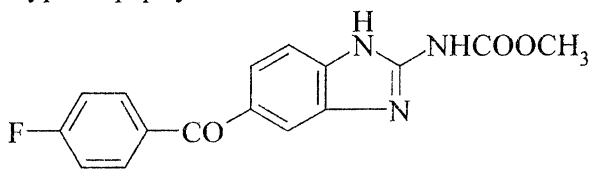
Препарат разработан J.P. Brugmans et al. (1971), D. Walker, D.  
Knight (1972).

**Флубендазол** – C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 313,30.

Химическая формула: 5-(p-флуоробензоил)-2-бензимида-  
золкарбаминовой кислоты метил эфир.

Структурная формула:



Синонимы: R 17889, флумоксал, флумоксан, флubenол, флу-  
телмин.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления  
260 °С.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок белым мышам,  
крысам и морским свинкам > 2560 мг/кг.

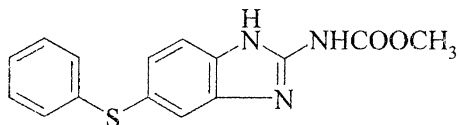
Препарат разработан A.H. Raeymaekers et al. (1978).

**Фенбендазол** – C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S.

Молекулярная масса: 299,35.

Химическая формула: 5-(фенилтио)-2-бензимидазолкарба-  
мат.

Структурная формула:



Синонимы: НОЕ 881v, панакур, сибкур, фенкур, фебтал.

Свойства: кристаллический порошок без запаха и вкуса, светло-серо-бежевого цвета, температура плавления 233 °С.

Растворимость: не растворим в воде, не растворим или очень слабо растворим в обычных растворителях, растворим в диметилсульфоксиде.

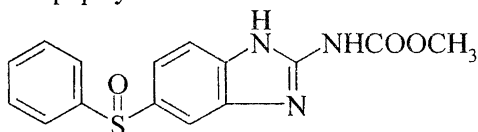
Препарат разработан С. Baeder et al. (1974).

**Оксфендазол** –  $C_{15}H_{13}N_3O_3S$ .

Молекулярная масса: 315,35.

Химическая формула: метил-5-(фенилсульфинил)-2-бензимидазолкарбамат.

Структурная формула:



Синонимы: RS 8858, синантик, систамекс.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 253 °С.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> равна при введении в желудок собакам, белым крысам и мышам соответственно > 1600, 6400 и 6400 мг/кг.

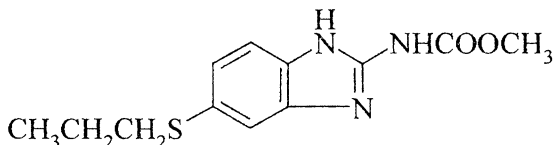
Препарат разработан Е.А. Averkin et al. (1975).

**Албендазол** –  $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ .

Молекулярная масса: 265,33.

Химическая формула: метил 5-(пропилтио)-2-бензимидазолкарбамат.

Структурная формула:



Синонимы: SKF 62979, валбазен, центел, вермитан, альбен, альбакс, атазол.

Свойства: кристаллический белый порошок, температура плавления 208–210 °С.

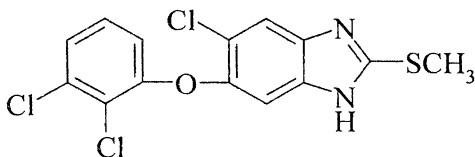
Препарат разработан V.J. Theodorides et al. (1976).

**Триклабендазол** –  $C_{14}H_9Cl_3N_2OS$ .

Молекулярная масса: 359,66.

Химическая формула: 6-хлор-5-(2,3-дихлорфенокси)-2-метилтиобензимидазол.

Структурная формула:



Синонимы: ЦГА 89317, фазинекс.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 359,66 °С.

Растворимость: растворяется при температуре 20 °С в метаноле, органических растворителях и практически не растворим в воде.

Препарат разработан фирмой «Сибя-Гейги» (Швейцария) J.C. Voraу et al. (1981).

#### **Люксабендазол**

Химическая формула: 5-4 флуорфенилсульфонилоксибензимидазол-2 карбамат.

Синонимы: Ное 216.

Токсичность: максимально переносимая доза для белых крыс составляет 10000 мг/кг и для собак – 320 мг/кг.

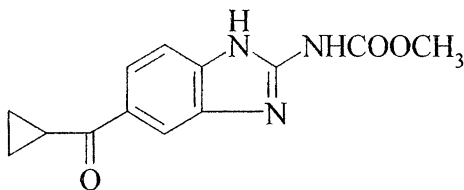
Препарат разработан фирмой «Хехст» (Германия).

**Циклобендазол** – C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 259,25.

Химическое название: 5-(циклопропилкарбонил)-1H-бензимидазол-2-ил) карбаминовая кислота метил эфир.

Структурная формула:



Синонимы: СС-2481, R-17147, гаптоцил.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 250,5 °С.

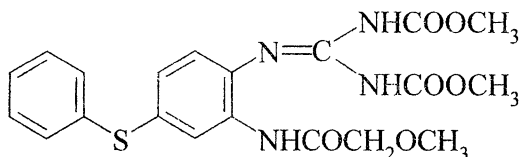
Препарат разработан А.Н. Raeymaekers et al. (1978).

**Фебантел** –  $C_{20}H_{22}N_4O_6S$ .

Молекулярная масса: 446,49.

Химическое название: диметил [2-(2-метоксиацетидамо)-4-(фени-тио)фенил] имидакарбонил) дикарбамат.

Структурная формула:



Синонимы: Bay Vh 5757, ринтал.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 120–130 °С.

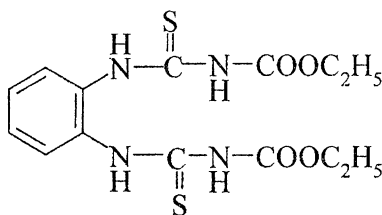
Препарат разработан Н. Wollweber et al. (1978). Фебантел, а также тиофанат включены в группу бензимидазолов, так как они в организме животных метаболизируются в бензимидазолы.

**Тиофанат** –  $C_{14}H_{18}N_4O_4S_2$ .

Молекулярная масса: 370,44.

Химическое название: 1,2-бис(3-этоксикарбонил-2-тио-реидо) бензен.

Структурная формула:



Синонимы: церкобин, топсин, немафакс.

Свойства: порошок без цвета, температура плавления 181,5–182,5 °С.

Растворимость: растворим в ацетоне, метаноле, хлороформе, ацетонитриле, не растворим в воде.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок белым крысам, мышам, морским свинкам и кроликам равна соответственно 3,40; 6,64; 3,64 и 2,27 г/кг.

Препарат разработан D.A. Eichler (1973).

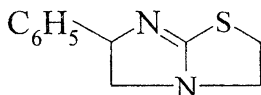
### 2.2.2. Имидазазолы

**Тетрамизол – левамизол** – C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>S.

Молекулярная масса: 204,1.

Химическое название: 2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо [2,1-б]тиазол.

Структурная формула:



Синонимы: гидрохлорид, Байер 9051, R 8299, антельвет, цитарин, нилверм, оровермол, риперкол, левазол, спартакон, беламизол, тетравет, немицид, эргамизол, трамизол.

Свойства: кристаллический белый порошок, температура плавления 87–89 °С. L – (–) форма – левамизол имеет температуру плавления 60–61,5 °С; D – (+) форма – гидрохлорид имеет температуру плавления 227–227,5 °С.

Растворимость: растворим в воде (21 г/100 мл при t 20 °С), метаноле, пропиленгликоле, этаноле, слабо растворим в хлороформе, гексане, ацетоне.

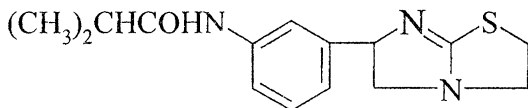
Препарат разработан A.H. Raeymaekers et al. (1966).

**Бутаимизол** – C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>OS.

Молекулярная масса: 289,40.

Химическое название: 2-метил-N [3-(2,3,5,6-тетрагидроимидазо [2,1-в]тиазол-6-ил) фенил] пропанамид.

Структурная формула:





### 2.2.3. Тетрагидропиримидины

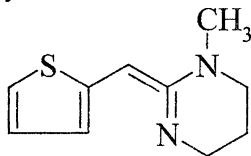
Впервые производные тетрагидропиримидинов были синтезированы в 1959 г. учеными фирмы «Пфайзер». В опытах на грызунах 2-тенил-меркапто-2-имидазолин проявил широкий спектр действия. Отсутствие его эффективности на овцах обусловлено быстрым метаболизмом и превращением в 2-имидазолидон и 2-тенилтиол (J.E. Lynch, B. Nelson, 1959). Дальнейшие исследования позволили разработать пирантел, морантел и другие антигельминтики из этой группы.

**Пирантел** –  $C_{11}H_{14}N_2S$ .

Молекулярная масса: 206,32.

Химическое название: 1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2-[2-тенил]этенил] пиримидин.

Структурная формула:



Синонимы: пирител.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 178–179°C.

Препарат разработан W.C. Austin et al. (1966).

**Пирантел гартрат** –  $C_{15}H_{20}N_2O_6S$ .

Синонимы: CP-10423-18, стронгид, банминт.

Свойства: белый кристаллический порошок, температура плавления 148–150 °C, гигроскопичен, на свету изомеризуется.

Молекулярная масса – 356,4.

Растворимость: хорошо растворим в воде (до 12 %), практически не растворим в этаноле.

**Пирантел памоат** –  $C_{34}H_{30}N_2O_6S$ .

Молекулярная масса: 594,6.

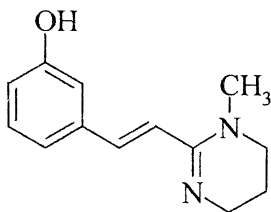
Синонимы: CP-10423-16, пирантел эмбонат, антимионт, кобантел, комбантрин, гельмекс, пиранвер.

**Оксантел** –  $C_{13}H_{16}N_2O$ .

Молекулярная масса: 216,28.

Химическое название: 1-метил-1,4,5,6-тетрагидро-2-[2-(3-гидроксифенил)винил] пиримидин.

Структурная формула:

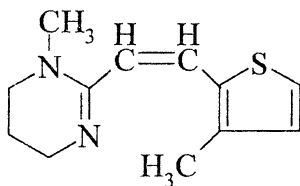


**Морантел** –  $C_{12}H_{16}N_2S$ .

Молекулярная масса: 220,33.

Химическое название: 1,4,5,6-тетрагидро-1-метил-2 [2-метил-2-тиенил) этенил] пириимидин.

Структурная формула:



Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 239–241 °С.

Препарат разработан J. W. McFarland et al. (1969).

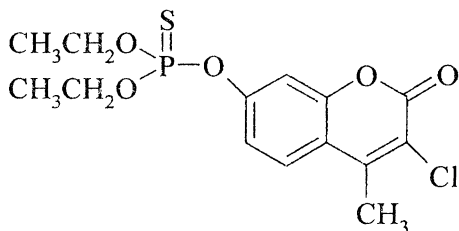
#### 2.2.4. Фосфорорганические препараты

**Кумафос** –  $C_{14}H_{16}ClO_5PS$ .

Молекулярная масса: 362,78

Химическое название: 0,0-диэтил 0-(3-хлоро-4-метилумбеллиферон) тиофосфат.

Структурная формула:



Синонимы: Байер 21/199, асунтол, баймикс, ко-рал, мельдан, мускатокс, резитокс.

Свойства: кристаллический порошок светло-коричневого цвета, температура плавления 91 °С.

Растворимость: практически не растворим в воде, растворим в ацетоне, хлороформе, кукурузном масле. Стабилен в воде.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> для самок и самцов белых крыс при введении в желудок равна соответственно 16 и 41 мг/кг.

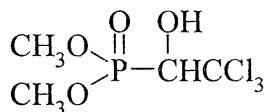
Препарат разработан Н.Р. Krueger et al. (1959).

**Трихлорфон** – C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>4</sub>P.

Молекулярная масса: 257,45.

Химическое название: 0,0-диметил-2,2,2-трихлор-1-гидроксиэтилфосфат.

Структурная формула:



Синонимы: хлорофос, метрифонат, трихлорофен, Байер L 13/59, вермицид, Байер 2349, комбат, эквин, данекс, диптерекс, негувон, дирекс, Антон, дилокс, биларцил, тугон, проксол, фос-хлор.

Свойства: белый кристаллический порошок, температура плавления 83–84 °С.

Растворимость: растворим в воде при температуре 25 °С – 15,4 г/100 мл, в хлороформе – 75 г/100 мл, эфире – 17 г/100 мл.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок самцам и самкам белых крыс равна соответственно 630 и 560 мг/кг.

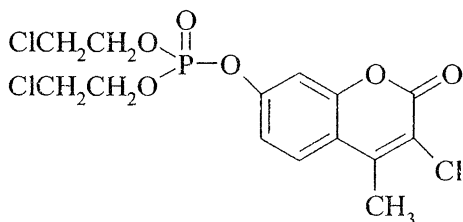
**Галаксон** – C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>6</sub>P.

Молекулярная масса: 415,61.

Химическое название: 3-хлор-7-гидрокси-4-метилкумарин-бис (2-хлорэтил) фосфат.

Синонимы: гельмирон, локсон, луксон.

Структурная формула:



Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 91 °С.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении белым крысам в желудок равна 900 мг/кг.

Препарат разработан Н.Д. Brown et al. (1962).

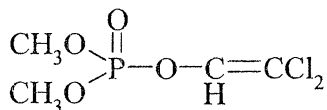
**Дихлорфос** – C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>P.

Молекулярная масса: 220,98.

Химическое название: 0,0-диметил-0-(2,2-дихлорвинил) фосфат.

Синонимы: дихлорофос, ДДVP, SD 1750, астробот, атгард, каногард, дедевап, дихлорман, дивипан, эквигард, эквигель, эстрозол, геркол, ногос, нуван, таск, вапона.

Структурная формула:



Свойства: жидкость, смешивается с алкоголем и другими неполярными растворителями.

Растворимость: растворяется в воде – 1 г/100 мл и глицероле – 0,5 г/100 мл.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок самцам и самкам белых крыс равна соответственно 80 и 56 мг/кг.

Препарат разработан R.R. Whetstone, D. Harman (1960).

## 2.2.5. Авермектины и милбемицины

Авермектины и милбемицины представляют собой две группы тесно связанных природных препаратов, относящихся к 16-членным циклическим лактонам с системой включения двух 6-членных колец. Разница в этих препаратах заключается в том, что

ивермектины имеют заместитель а-l-олеандросил-a-L-олеандросилокси в 13-м положении, а милбемицин не имеет заместителя (G. Albers-Schonberg et al., 1981; Y. Takiguchi et al., 1980).

Наибольший интерес представляют авермектин В<sub>1</sub> (абамектин) и его 22,23-дигидро дериват (ивермектин), а также 13-диокси-22,23-дигидро-авермектин В<sub>1а</sub> адликон, известный как милбемицин (H. Mrozik et al., 1983).

#### **Абамектин**

Синонимы: AVM, C-076, МК-936, дуотин.

Содержит не менее 80 % авермектина В<sub>1а</sub> и не более 20 % авермектина В<sub>16</sub>.

**Авермектин В<sub>1а</sub>** – C<sub>48</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>.

Молекулярная масса: 872.

**Авермектин В<sub>16</sub>** – C<sub>47</sub>H<sub>70</sub>O<sub>14</sub>.

Молекулярная масса: 858.

#### **Ивермектин**

Синонимы: 22,23-дигидроавермектин В<sub>1</sub>; 22,23-дигидро С-076В<sub>1</sub>; МК-933, хатгард 30, кардомек, эдвален, ивомек.

Ивермектин является полусинтетическим дериватом авермектина и содержит не менее 80% 22,23-дигидроавермектина В<sub>1а</sub> и не менее 20% 22,23-дигидроавермектина В<sub>16</sub>.

Свойства: белый порошок, растворяется в хлороформе и метаноле.

**Компонент В<sub>1а</sub>** – C<sub>48</sub>H<sub>74</sub>O<sub>14</sub>.

Молекулярная масса: 874.

Химическое название: 22,23-дигидроавермектин В<sub>1а</sub>.

**Компонент В<sub>16</sub>** – C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub>.

Молекулярная масса: 860.

Химическое название: 22,23-дигидроавермектин В<sub>16</sub>.

## **2.2.6. Препараты разного происхождения**

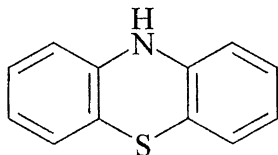
**Фенотиазин** – C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NS.

Молекулярная масса: 199,26.

Химическое название: 10Н-фенотиазин.

Синонимы: тиодифениламин, дибензотиазин, феноксур, контаверм, феноверм, падофен, фенегик, летелмин, АFI-тиазин, антиверм, биверм, фентиазин, гельматина, немазин, оримон, реконокс, соуфрамин, вермитин, феновис.

Структурная формула:



Свойства: желтый порошок, температура плавления 185,1 °С.

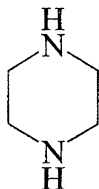
Растворимость: хорошо растворим в бензине, эфире, горячей уксусной кислоте, слабо растворим в спиртоле, практически не растворим в хлороформе и воде.

**Пиперазин** –  $C_4H_{10}N_2$ .

Молекулярная масса: 86,14.

Синонимы: гексагидропиперазин, пиперазидин, диэтилендиамин, лумбрикал, вирмиразин.

Структурная формула:



Свойства: порошок с частицами в форме листочков, температура плавления 106 °С, соленого вкуса, абсорбирует воду и  $CO_2$  из воздуха.

Растворимость: растворим в воде, глицероле, гликоле и спиртоле, не растворим в эфире.

**Пиперазин гексагидрат** –  $C_4H_{10}N_2 \cdot 6H_2O$ .

Молекулярная масса: 198,12.

Синонимы: анталазин, арпезин, артритицин, аскарил, диспермин, эраверм, гелмифрен, парид, пиаветрин, таскон, упиксон, вермикомпрен, вермизол.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 44 °С.

Растворимость: растворим в воде, спиртоле, практически не растворим в эфире.

**Пиперазин фосфат** –  $C_4H_{13}N_2O_4P$ .

Молекулярная масса: 183,97.

Синонимы: эраверм, пинцетс, пинисироп, пипераверм, пиперазат, приминутэ.

Свойства: кристаллический порошок.

Растворимость: растворяется в воде.

**Пиперазин адипинат** –  $C_{10}H_{20}N_2O_4$ .

Молекулярная масса: 232,28.

Синонимы: диэтелмин, энтацил, оксицин, вермикомпрен, нометан, вермиласс, оксипаат, пипидокс, оксиразин, адипразин.

Свойства: кристаллический белый порошок, стабилен в воздухе и при нагревании.

Растворимость: растворяется медленно в воде при температуре  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  – 5,53 г/100 мл, практически не растворим в этаноле, изопропанолe, диоксане.

Токсичность:  $LD_{50}$  равна при введении в желудок белым мышам 11,4 г/кг.

**Пиперазин цитрат** –  $C_{24}H_{46}N_6O_{14}$ .

Молекулярная масса: 416,45.

Синонимы: трипиперазин дицитрат, антепар, мультифуг, оксид, ЗР-2С, пипераверм, пипизан цитрат, пинроу, пиптелат, таверм, экселмин, ромекс, немадитал, пинозан, пипрацид, экзопин, увилон, оксицин, паразин, гемезин, арпезин.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления  $182\text{--}187\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Растворимость: растворим в воде, практически не растворим в алкоголе, эфире, хлороформе.

**Пиперазин тартрат** –  $C_8H_{16}N_2O_6$ .

Молекулярная масса: 236,23.

Синонимы: кристаллический порошок, температура плавления  $258\text{--}263\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Растворимость: растворим в воде – 26 г/100 мл, практически не растворим в хлороформе и алкоголе.

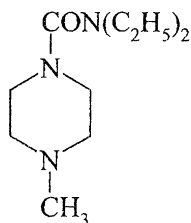
**Диэтилкарбамазин** –  $C_{10}H_{21}N_3O$ .

Молекулярная масса: 199,29.

Химическое название: N,N-диэтил-4-метил-1-пиперазин-карбоксамид.

Синонимы: карбамазин, 84L, RP 3799, карбилазин, карицид, ципит, этодрил, нотазин, спатонин.

Структурная формула:



Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 47–49 °С.

Препарат разработан S. Kushner et al. (1948).

**Диэтилкарбамазин цитрат** –  $C_{16}H_{29}N_3O_8$ .

Молекулярная масса: 235,79.

Синонимы: фланоцид, филиазин, локсуран, лонгицид, дипроцид, филарабитс, гетразан.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 141–143 °С.

Растворимость: растворим в воде, алкоголе, практически не растворим в бензине, ацетоне, эфире и хлороформе.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> равна при введении в желудок белым крысам 1,38 г/кг.

**Диэтилкарбамазин фосфат** –  $C_{10}H_{24}N_3O_5P$ .

Молекулярная масса: 306,26.

Синонимы: дитразин.

Свойства: кристаллический порошок.

Растворимость: растворим в воде.

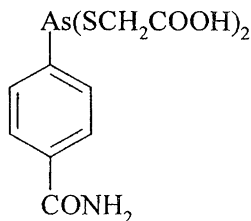
**Арсенамид** –  $C_{11}H_{12}AsNO_5S$ .

Молекулярная масса: 377,26.

Химическое название: 4-карбамилфенил-бис [карбоксиметилтио] арсенит.

Синонимы: тиоарсенит, тиоацетарсамид, капарсолат, капарсайд.

Структурная формула:



Свойства: белый кристаллический порошок.

Растворимость: растворим в воде, метаноле, не растворим в теплом изопропиловом эфире.

Препарат разработан G.A.C. Gough, H. King (1930).

**Дитиазанин йодид** –  $C_{23}H_{23}N_2S_2$ .

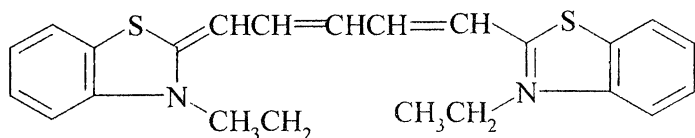
Молекулярная масса: 518,47.

Химическое название: 3-этил-2-[5-(3-этил-2-(3H)-бензотиазолиден)-1,3-пентадиэнил] бензотиазолиум йодид.



Синонимы: абминтик, анелмид, ангуифуган, делвекс, дейо, десельмин, диломбрин, дизан, нектоцид, партел, телмицид, телмид.

Структурная формула:



Свойства: кристаллический порошок игольчатой формы зеленого цвета, температура плавления 248 °С.

Растворимость: не растворим в воде, может растворяться с поливинилпирролидоном.

Препарат разработан J.D. Kendall, H.D. Edwards (1946).

**Сурамин** – C<sub>51</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>23</sub>S<sub>6</sub>.

Молекулярная масса: 1429,21.

Химическое название: гексасодиум-сим-бис (m-амино-бензоил-m-амино-p-метилбензоил-1-нафтиламино-4,6,8-три-сульфонат) карбамид.

Синонимы: Байер 205, 309F, антрипол, германин, моранил, наганол, наганин, нафурид натрия.

Свойства: гигроскопический порошок белого, бледно-розового или кремового цвета, горького вкуса.

Растворимость: растворим в воде, физ. растворе, слабо растворим в алкоголе; не растворим в бензине, эфире, хлороформе.

Токсичность: ЛД<sub>50</sub> при внутривенном введении равна 50 мг/кг.

Препарат разработан O. Dressel, R. Kothe (1961).

**Гигромицин Б** – C<sub>20</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>.

Молекулярная масса: 527,54.

Химическое название: 0-6-амино-6-деокси-L-глицеро-D-галактогепто-пирапозилиден-(1→2-3)-β-D-тал-опиранозил-(1→5)-2-деокси-N<sup>3</sup>-метил-D-стрептамин.

Синонимы: гигромикс.

Свойства: аморфный порошок, температура плавления 160–180°С.

Растворимость: растворим в воде, метаноле, этаноле и практически не растворим в полярных растворителях.

Препарат разработан R.L. Mann, W.W. Bromer (1958). Широко применялся в нашей стране.

**Сантонин** – C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>.

Молекулярная масса: 246,19.

Химическое название: 1,2,3,4,4a,7-гексагидро-1-гидрокси-а,4a,8-триметил-7-оксо-2-нафталенуксусная кислота  $\gamma$ -лактон.

Свойства: кристаллический порошок, температура плавления 170–173 °С со слабым горьким вкусом.

Растворимость: растворим в воде и алкоголе.

Препарат разработан J. Corey (1955).

## 2.3. Цестоциды

### 2.3.1. Цестоциды растительного происхождения

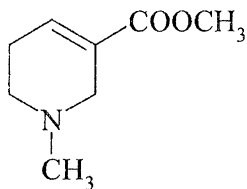
**Ареколин** –  $C_8H_{13}NO_2$ .

Молекулярная масса: 155,20.

Химическое название: 3-пиридин карбоновая кислота-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилэфир.

Синонимы: антигельмин, немурал, гидарекс.

Структурная формула:



Растворимость: растворим в воде (1 : 1) и этаноле (1 : 10).

Ареколин синтезируют из бис( $\beta$ -цианоэтил)амин – побочного продукта при получении аланина (Л.Н. Кнох, 1950). Бис( $\beta$ -цианоэтил)амин превращается в четвертичный амин, который затем путем реакции с окисленным метанолом превращают в бис( $\beta$ -карбометоксиэтил)метиламин. В последующем конденсацией получают 1-метил-3-карбоэтокси-4-пиперидон, который превращают в 4-гидрокси-пиперидин и затем обезвоживают тионил хлоридом и получают ареколин.

### 2.3.2. Амидины

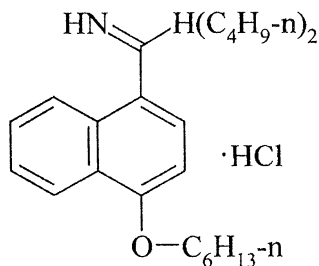
**Бунамидин гидрохлорид** –  $C_{25}H_{38}H_2O \times HCl$ .

Молекулярная масса: 491,10.

Химическое название: N,N-дибутил-4-(гексилокси)-1-нафта-лен-карбоксамид.

Синонимы: сколобан, бубан.

Структурная формула:



Свойства: кристаллический порошок, без запаха. 3-гидрокси-2-нафтоатная соль бунамидина имеет температуру плавления 169–170 °С.

Растворимость: растворим в метаноле и горячей воде.

### 2.3.3. Салициланилиды

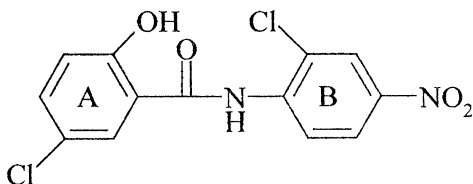
**Никлозамид** –  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ .

Молекулярная масса: 327,10.

Химическое название: 2',5-дихлоро-4'-нитросалицил-анилид.

Синонимы: фенасал, мансонил, линтекс, йомезан, фенадек, феналидон.

Структурная формула:



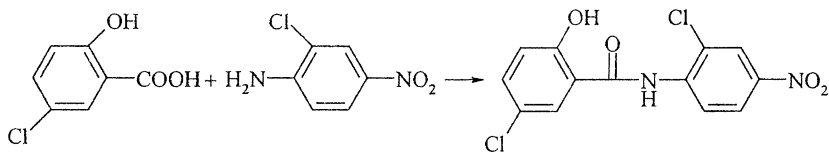
Свойства: порошок светло-желтого цвета, без вкуса, температура плавления 227–232 °С.

Растворимость: не растворим в воде; растворим в этаноле (1 : 150), хлороформе (1 : 400) и эфире (1 : 350).

Салициланилиды были изучены как потенциальные антигельминтики из-за их структурной связи с дихлорофеном, который был первым синтетическим цестодоцидом в пятидесятые годы XX в.

Никлозамид был ресинтезирован в нашей стране и используется до сих пор. Около 1/3 дозы препарата всасывается в кишечнике крыс и 2–25 % – у людей. Абсорбированная часть препарата выделяется почками в форме конъюгатов глюкоронидов: 4-амино и 4-ацетамино аналогов. По данным Р. Andrews et al. (1983) основным метаболитом никлозамида является 4'-амино соединение, которое не обладает биологической активностью.

Схема синтеза никлозамида разработана Е. Schraufstatter, R. Gonnert (1964).



Никлозамид (Ш) получают путем нагревания 5-хлорсалициловой кислоты (I) и 2-хлор-4-нитроанилина (II) в ксилоле в присутствии  $PCl_3$ .

### 2.3.4. Изотиоцианаты

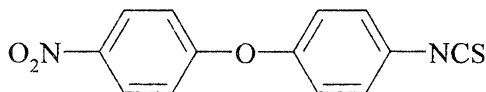
**Нитросканат** –  $C_{13}H_8N_2O_3S$ .

Молекулярная масса: 272,30.

Химическое название: 1-изотиоцианато-4-(4-нитрофенокси)бензен.

Синонимы: лопатол, кантродифен.

Структурная формула:



Свойства: кристаллический порошок темно-желтого цвета, без запаха.

Растворимость: не растворим в воде; растворим в органических растворителях.

Синтез нитросканата осуществляется из нескольких аминов, которые получают из р-ацетамидофенола, хлорнитробензена и аммония тиоцианата (L. Magdanyí et al., 1977). Вместо последнего

препарата можно использовать углерод дисульфида или тиофосфоген.

### 2.3.5. Изоквинолины

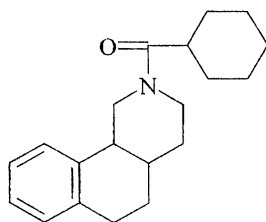
**Празиквантел** –  $C_{29}H_{24}N_2O_2$ .

Молекулярная масса: 312,40.

Химическое название: 2-(циклогексилкарбонил)-1,2,3,6,7,11-в-гексагидро-4Н-пиразино[2,1а] изоквинолин-4-один.

Синонимы: бильтрицид, дронцит, цесол, цестокс, цистицид, дронтал, азинокс.

Структурная формула:



Изучением зависимости структуры празиквантела и биологической активности занимались Р. Andrews et al. (1983). По мнению этих авторов окси группа необходима для получения высокой эффективности. Все дериваты с другими заместителями не обладают активностью.

Празиквантел абсорбируется в кишечнике и быстро поступает в печень и метаболизируется. Основным метаболитом является 4-гидроксициклогексил дериват. Препарат выделяется с мочой в измененном виде в форме конъюгата глюкоронида и сульфата эфира, несущих две гидроксильные группы.

### 2.3.6. Препараты разного происхождения

Цестодоцидным действием обладают неорганические соединения: сульфат меди, соединения олова, свинца и цинка. Но в последние годы применение их продуктивным животным запрещено.

Используемые в последнее время препараты из класса бензимидазолов: албендазол, фенбендазол, мебендазол и другие описаны в разделе нематодоцидов.

# Глава 3

## Механизм действия антигельминтиков

### 3.1. Бензимидазолы

Механизм антигельминтного действия бензимидазолов достаточно полно изучен в 80-х годах XX в. По данным R.S. Rew (1978) гибель нематод после действия бензимидазолов происходит за счет трех процессов: снижения активности фумарат редуктазы, снижения поступления глюкозы и нарушения функции микротубул.

R.K. Prichard (1970) показал полное снижение окисления НАДН (никотинамид-динуклеотид) в присутствии фумарата после действия тиабендазола в  $10^{-3}$ М в гомогенате *Haemonchus contortus*. Причем, 85% окисления НАДН в присутствии фумарата ингибируется в гомогенате *H. contortus*, чувствительных к действию тиабендазола и не ингибируется в гомогенате резистентного штамма гемонхов (R.K. Prichard, 1973). Исследования R.D. Romanowski et al. (1975) подтвердили подобную разницу в действии препарата относительно устойчивых и чувствительных штаммов *H. contortus*.

V.H. Bossche, S. Nollin (1973) показали снижение транспорта глюкозы у *A. suum* и личинок *Trichinella spiralis* при воздействии мебендазола в  $10^{-5}$ – $10^{-6}$ М.

Существует несколько типов воздействия бензимидазолов на микротубулы нематод. Электронномикроскопические исследования *A. suum* и *Syngamus trachea* после действия мебендазола показали исчезновение микротубул в кишечных клетках (M. Borgers et al., 1975). По мнению P. Friedman, E. Platzer (1980) бензимидазолы предотвращают связывание колхицина к тубулину яиц *Ascaris*, а также к тубулину мозга млекопитающих. В последствии установлено, что процессы секреции ацетилхолинэстеразы, связывания колхицина ингибируются и микротубулярная целостность нарушается у чувствительных штаммов *Trichostrongylus colubriformis* в меньшей концентрации тиабендазола и/или оксфендазола, чем у устойчивого штамма *T. colubriformis*.

Исследования, проведенные M.L. Colglazier et al. (1975), по изучению перекрестной резистентности всех препаратов из класса бензимидазолов показали, что у них общий механизм действия. Для ингибирования активности фумарат редуктазы, поступления глюкозы у резистентных штаммов нематод требуются в 5–10 раз выше концентрации бензимидазолов. Известно, что колхи-

цин, его аналоги и подофиллотоксин являются ингибиторами микротубул и имеют различный эффект у бензимидазол-резистентных и чувствительных штаммов *H. contortus* после действия бензимидазолов. В целом, бензимидазолы имеют общую основу механизма действия, которая заключается в разрушении микротубул. По-видимому, ингибирование вылупления яиц нематод, задержка развития личинок, снижение поступления глюкозы и активности фумарат редуктазы происходят непосредственно в молекулах тубулина при соответствующем чередовании протеина, что непосредственно связано с взаимодействием тубулина и препарата (табл. 3.1).

Механизм действия албендазола характерен для препаратов из группы бензимидазолов. Бензимидазолы действуют на гельминтов за счет снижения потребления гликогена в кишечнике паразита или путем ингибирования активности фумарат редуктазы (R.K. Prichard, 1970). На активность гельминтов оказывает влияние продолжительность действия. Поэтому многократные дозы препаратов более эффективны, чем однократная доза (J. Corba et al., 1979). Бензимидазолы более эффективны у жвачных животных, в рубце которых препараты этой группы всасываются медленно.

В основе овоцидного действия албендазола лежит механизм ингибирования микротубулярной активности, а антигельминтная эффективность связана с ингибированием фумарат редуктазы и нарушением обмена веществ гельминтов (P. Delatour et al., 1984).

Албендазол оказывает антигельминтный эффект путем воздействия на энергетический метаболизм гельминтов. Активность албендазола обусловлена, в основном, ингибированием фумарат-редуктазы нематод и, по-видимому, цестод. Относительно механизма действия препарата на трематод данных пока нет (P. Doghies, 1987). Албендазол, как и другие бензимидазолы, действует на тубулин, снижая абсорбцию и транспорт глюкозы. Албендазол также ингибирует процесс митоза, нарушая полимеризацию тубулина в микротубулах. Действие албендазола на тубулины паразитов выражено в большей степени, чем на таковые млекопитающих (P. Delatour, R. Parisch, 1986). Однако избирательная токсичность албендазола на паразитов не абсолютна. Токсическое действие препарата у млекопитающих чаще всего проявляется в антимитотическом действии (тератогенность).

R.O. McCracken, W.H. Stillwell (1991) показали, что албендазол вызывает тяжелые нарушения в энергетическом балансе гельминтов, снижает соотношение аденозинтрифосфатазы и аденозиндифосфатазы, что исходит от повреждения протона транс-мембраны.

### 3.1. Механизм действия антигельминтиков

Класс препаратов	Название препаратов	Механизм действия
Салициланилиды	Рафоксанид Клозантел	Нарушение процесса фосфорилирования и выработки аденозинтрифосфатазы. Тесно связываются с белками плазмы крови. Клозантел активен против нематод – гематофагов
Дериваты пиперазина	Пиперазин и его соли	Вызывают паралич нематод путем антихолинергического действия на нервномышечную функцию нематод и наркотического действия с последующим выделением перистальтикой кишечника
Бензимидазолы	Фенбендазол Албендазол Мебендазол Оксфендазол Флубендазол	Связываются с цитоплазматическим тубулином гельминтов, ингибируют полимеризацию тубулина для образования микротубул, нарушают микротубулярную функцию, митохондриальный метаболизм, медленное выделение нематод в течение 2–3 сут после дозирования, обладают овоцидным действием
Пробензимидазолы	Фебантел Нетобимин	Активными являются продукты метаболизма в организме хозяина: фебантел → фенбендазол → оксфендазол; нетобимин → албендазол → рикобендазол. Эффективность их выше при пероральной даче
Имидатиазолы	Тетрализол Левамизол	Действуют как агонисты на рецепторы ацетилхолинэстеразы и вызывают спастический паралич нематод из-за кон трактуры мышц (холинориметическое действие)
Тетрагидропиримидины	Морантел Пирантел	Являются холинергическими агонистами, средствами нервно-мышечной блокады, которые проникают в тело нематод через кутикулу путем диффузии и вызывают быстрый паралич. Не активны против легочных гельминтов



Класс препаратов	Название препаратов	Механизм действия
Фосфорорганические соединения Алкалоиды	Дихлорфос Трихлорфон Ареколин	Действуют на нервно-мышечную систему, вызывают снижение активности ацетилхолинэстеразы нематод Парализует цестод до момента его проникновения в кишечник цестод, стимулирует повышение перистальтики кишечника. Цестоды выделяются живыми и интактными
Авермектины/ Милбемицины	Ивермектин Дорамектин Абамектин Аверсектин Эприномектин	Действие обусловлено связыванием их каналами, выводящими ионы хлора в нервы и мембраны мышечных клеток, повышением проницаемости клеточных мембран для ионов хлора с гиперполяризацией нервных и мышечных клеток, приводящие к параличу и гибели гельминтов. Действие их связано с усилением пресинаптического освобождения ингибитора нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты
Пиперазино-изоквинолины Бензазепины Гексил-оксинафтамидины	Празиквантел Эспипрантел Бунамидин	Цестодоцидное действие обусловлено нарушением проникновения ионов кальция, спастический паралич и разрушение тканей гельминтов. Мелкие цестоды перевариваются в кишечнике хозяина. Для получения лучшего эффекта против шистозом празиквантел применяют в комбинации с иммуномодуляторами

P. Delatour et al. (1991) изучали поведение метаболитов албендазола на 3 овцах, 3 козах и 3 головах крупного рогатого скота, получавших албендазол в дозе соответственно 5,0; 7,5 и 10 мг/кг. Пробы крови брали через каждые 48 ч после введения препарата. Соотношение антиполярности метаболита сульфоксида определяли методом жидкостной хроматографии. Соотношение концентрации (+) и (-) полярного сульфоксида было равным 3 у овец, 1,5 – у коз и 4,0 – у крупного рогатого скота. Затем доля (+) «энантиомера» повышалась. Площадь под кривой (+) энантиомера сульфоксида составила 86 % у овец, 80 % у коз и 91 % у крупного рогатого скота. Специфическое поведение двух энантиомеров сульфоксида является результатом селективности аденозиндинуклеотидов и ферментных систем, которые включаются в процесс окисления серы.

C.A. Weerasinghe et al. (1992) изучали фотодеградацию албендазола и его метаболитов в водной среде. Установлена фотодеградация албендазола и его метаболитов. 50 % препарата лизируется в течение 0,01–0,04 сут. Следовательно, препарат оказывает отрицательное воздействие на водную среду.

В сравнительном аспекте изучен процесс окисления албендазола в микросомах клеток печени овец и крупного рогатого скота *in vitro*. Установлено, что этот процесс происходит быстрее в клетках печени овец (С.Е. Lanusse et al., 1993).

Группу препаратов, которые в организме трансформируются в бензимидазолы, называют пробензимидазолами. Механизм действия пробензимидазолов аналогичен действию бензимидазолов: блокируется синтез ферментов у паразита и механизм образования микротрубочек в клетках.

### 3.2. Ивермектины

Исследования D. Wright et al. (1984) показали, что нематоды имеют трехфазную реакцию на действие ивермектина, состоящую из начальной потери локомоторной активности, когда паразит остается еще чувствительным к прикосновению, фазы выздоровления и фазы полной потери моторной активности. Пикротоксин и бикукуллин являются антагонистами гаммааминомасляной кислоты (ГАМК), блокируют этот эффект ивермектина и восстанавливают подвижность нематод.

Нейрофизиологическими исследованиями J. Kass et al. (1980) установлено, что действие ивермектина на нематод связано с функцией ГАМК. Используя селективную стимуляцию интернейронов или возбуждающих моторных нейронов, авторы пока-

зали, что ивермектин блокирует моторные нейроны вентральных нервов хорды аскарид. Передача между нейронами и мышцами также нарушается под действием ивермектина. Ивермектин стимулирует нейроны непосредственно или вызывает освобождение ГАМК из пресинаптических окончаний. По данным S.S. Pong et al. (1980) ивермектин стимулирует освобождение ГАМК из синапсом млекопитающих. Однако ивермектин и ГАМК не оказывают действия на некоторые рецепторы. Ивермектин либо деполяризует мышечные клетки нематод, либо имитирует удлинение эффекта ГАМК, когда его вводят в организм взрослой аскариды. Это указывает на то, что ивермектин не действует непосредственно на мышечные клетки, а служит препятствием синаптической передачи в нервных клетках нематод.

Исследования на модели позвоночных животных подтверждают гипотезу о том, что действие ивермектина связано с системой ГАМК. Ивермектин ингибирует постсинаптический потенциал путем повышения проводимости мышечных мембран для ионов хлоридов и блокирования антагониста ГАМК - пикротоксина (L. Fritz et al., 1979). Действие ивермектина на мышечную проводимость хлоридов может быть обусловлено повышением количества освобожденной ГАМК из пресинаптических нервных окончаний. Ивермектин при нанесении на нейроны моллюска активизирует хлоридные каналы, которые связаны со специфическим нейрорецептором. Следовательно, ивермектин парализует нематод за счет активации проводимости ионов хлора через мембраны в нейронах либо непосредственно, либо стимуляцией пресинаптического освобождения ГАМК. Система ГАМК имеется также в центральной нервной системе позвоночных, но в отличие от нематод ивермектин не достигает мишени в нервной системе позвоночных.

P. Calcott, R. Fatig (1984) указывали, что ивермектин обладает противопаразитарной активностью за счет ингибирования синтеза хитина. Но этот механизм действия, по-видимому, свидетельствует только об овоцидном действии ивермектина, так как снижение синтеза хитина не отражается на эффективности препарата против взрослых нематод.

Механизм действия ивермектина подробно описан M.J. Turner, J.M. Schaeffer (1989) и заключается в нарушении передачи нервных импульсов между нервными клетками или нервной клетки к мышечной клетке посредством нейромедиатора - ГАМК. У нематод ивермектин стимулирует образование ГАМК нервными окончаниями с усилением связывания его с рецепторами. При

этом происходит блокировка передачи нервных импульсов, вызывающая паралич нематод.

Таким образом, механизм действия ивермектинов основан на параличе мускулатуры паразита из-за усиления выделения и связывания  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, участвующей в передаче импульсов в нервно-мышечных синапсах, что приводит к нарушению натриевых каналов.

### 3.3. Пиперазины

Изучением механизма антигельминтного действия пиперазина занимались D. Castillo et al. (1964), показавшие, что пиперазин вызывает слабый паралич мышц аскарид и в дальнейшем – полный паралич. В последующие годы, используя современные методы исследований (волтаж-зажим), установлено, что изменения потенциала ГАМК и пиперазина были одинаковыми (R.J. Martin, 1982). Автор утверждал, что пиперазин действует как агонист ГАМК относительно слабо на экстрасинаптические рецепторы ГАМК, расположенные на мышечных волокнах аскарид.

Пиперазин и его соли вызывают наркотизацию паразитов (А.И. Кротов, 1973). Антигельминтная активность пиперазина зависит от его антихолинергического действия на уровне нервно-мышечных синапсов у паразитов. При этом возникает не только нейро-мышечная блокада, но также и тормозится синтез сукциниловой кислоты. Паразиты теряют способность к передвижению и не могут сохранять свое положение в кишечном тракте. Благодаря этому под воздействием пропульсивной перистальтики они удаляются из организма в живом состоянии вместе с фекальными массами. Животным не следует давать слабительные средства, так как из-за чрезмерно быстрого выведения пиперазина наркотизированные паразиты могут вновь обрести подвижность и восстановить свое положение в кишечнике. Это происходит относительно быстро. Если парализованных под воздействием пиперазина паразитов промыть изотоническим раствором хлорида натрия, то они восстанавливают свою жизнеспособность за 1–2 ч.

Дериват пиперазина – диэтилкарбамазин, широко используемый при лечении филяриатозов, поражает кутикулу гельминта и действует непосредственно на фагоцитарные клетки (С. King et al., 1983). Исследования на изолированных аскаридах показали, что диэтилкарбамазин может активизировать холинергические рецепторы на мышечных мембранах и тем самым деполяризовать мышечные клетки (R. Martin, 1982).

Таким образом, механизм действия пиперазинов основан на нарушении нервно-мышечной регуляции нематод и блокировании некоторых ферментных систем.

### 3.4. Пиримидины и имидазозолы

Механизм действия пирантела основан на блокировании передачи импульсов в нервно-мышечных волокнах, а следовательно, параличе мышечной системы нематод; пирантел оказывает антихолинэстеразное действие. Пирантел и его аналог – морантел являются холинергическими агонистами. Они вызывают медленно развивающуюся контрактуру мышц аскарид и деполяризацию мышечных клеток (M. Aubry et al., 1970). G.S. Coles et al. (1974) отмечали, что небольшой процент выживших аскарид после лечения животных левамизолом не проявляют ожидаемого сокращения при нанесении бифениума, метиридина и пирантела, но сокращались в присутствии ацетилхолина, что подтверждает, что все 4 соединения могут действовать одинаково, действуя на нервно-мышечную функцию. J.W. Lewis et al. (1980) в опытах на свободно живущих нематодах *C. elegans* показали, что левамизол действует как холинергический агонист на нервно-мышечную функцию нематод. Используя метод проникновения препаратов через кутикулы гельминтов, авторы установили сходство фармакологического действия препарата на нервно-мышечные холинергические рецепторы нематод и никотиновые ганглиорецепторы позвоночных. Левамизол проявляет действие на рецепторы нематод как антагонист, так и агонист. О холинергическом механизме парализующего действия левамизола указывает то, что мутанты *C. elegans* высоко резистентны к парализующему действию левамизола. Личинки штамма *Ostertagia circumcincta*, чувствительные к действию левамизола, подвергаются параличу после действия левамизола в зависимости от его дозы. В то время, как личинки штамма *O. circumcincta*, резистентного к действию левамизола, показали слабую степень зависимости проявления паралича от дозы левамизола и морантела (P. Martin, L. Lejambre, 1979). Авторами подтверждена гипотеза об одинаковом холинергическом механизме действия левамизола и морантела.

H. Van den Bossche, P. Janssen (1967) показали, что левамизол нарушает метаболизм нематод, ингибируя активность фумарат редуктазы. Кроме того, левамизол повышает скорость превращения глюкозы в гликоген у *Litomosoides carinii* без изменения гликолиза (P. Komuniecki, H.J. Saz, 1982). Вполне возможно, что действие левамизола на обмен веществ нематод является вторич-

ным, а парализующее действие – первичным. Поэтому действие препарата на метаболизм нематод не полностью обеспечивает антигельминтный эффект препарата.

S. Olusi et al. (1979) установили положительное влияние левамизола на клеточный иммунитет животных, а также то, что он стимулирует иммунную систему млекопитающих (D. Mikulikova, K. Trnavsky, 1980). В последние годы проводятся исследования о связи между иммуномодулирующими и антигельминтными свойствами левамизола.

### 3.5. Хлорированные углеводороды

Одним из представителей хлорированных углеводородов, эффективных против фасциол, дикроцелий, парамфистом и описторхов, является политрем (а также его модификация под названием антитрем), который представляет собой 1,4-бис-трихлорметилбензол.

Политрем, по-видимому, угнетает углеводный обмен, уменьшая количество гликогена, снижает активность ацетилхолинэстеразы, щелочной фосфатазы и других ферментов фасциол, о чем указывали авторы, изучавшие механизм действия параби-стрихлорметилбензола – препарата из этого класса соединений (М.В. Вертинская, Т.С. Новик, З.А. Вайткявичене, 1988). Этот препарат вызывает также угнетение нервной системы. Присоски фасциол под его действием после нескольких сокращений открываются и полностью теряют способность прикрепляться (Т.П. Веселова, 1968). При длительном воздействии препарата сокращения фасциол и их двигательная активность нарушаются, они самопроизвольно могут выходить в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку и лизироваться. Кроме того, препарат действует на фасциолы путем нарушения обмена ненасыщенных жирных кислот и образования при этом липидных перекисей (Г.К. Резник, 1966; В.И. Ткач, 1968).

Таким образом, гибель фасциол происходит в результате комплексного воздействия препарата на основные функции организма паразита, включая нервную, репродуктивную системы, углеводный и жировой обмены, ферментную систему и другие функции. Не исключена возможность действия препарата на серотонинергическую нейромедиаторную систему паразита.

У фасциол, обнаруженных у крупного рогатого скота после обработки антитремом и политремом в дозах 0,2 г/кг, наблюдали сходную степень дегенерации семенников и яичников (И.А. Архипов и др., 2002). В семенниках пристеночные сперматогонии

сохранились, но не имеют отчетливых очертаний. Другие клеточные стадии сперматогенеза смешаны из-за распада клонов. На первый взгляд, клеточная структура семенников сохранена, но из-за распада клонов клеточные формы имеют другие расположения, что свидетельствует о необратимых процессах и торможении образования половых клеток. Овогонии яичника располагаются в малом количестве вдоль внутренней стороны стенки. Их контуры сглажены, стадии митоза не определяемы. Овоциты имеют разрушенную цитоплазму с пикнотическими ядрами.

Таким образом, исследования *F. hepatica* после воздействия антитрема и политрема показали, что они вызывают в органах половой системы некротические явления, сопровождающиеся морфологическими изменениями в виде разрушения стенок клеток и распада клеточных элементов. В результате прекращается формирование яиц, так как нарушается поступление яйцеклеток и сперматозоидов и меняются их свойства.

### 3.6. Салициланилиды

Рафоксанид, клозантел и другие препараты из класса салициланилидов в условиях *in vivo* и *in vitro* нарушают митохондриальное фосфолирование, о чем указывал Vanden Bossche H. (1980). L.W. Scheibel et al. (1968) установили, что никлозамид (фенасал) ингибирует анаэробное включение  $^{32}\text{P}$  в аденозинтрифосфатазу, что приводит к изменению реакции в митохондриях *H. diminuta*. Салициланилиды также нарушают синтез митохондриальной аденозинтрифосфатазы в митохондриях мышц аскарид. Повреждение аскарид может быть также результатом нарушения барьерной проницаемости (H.J. Saz, 1972).

Важной особенностью никлозамида является то, что он слабо всасывается в желудочно-кишечном тракте животных, что защищает организм хозяина от нежелательного действия препарата. Никлозамид подобно другим салициланилидам, являясь водородным ионофором, проникает через внутренние митохондриальные мембраны, в результате чего нарушается окислительное фосфолирование, ингибируется синтез аденозинтрифосфатазы в митохондриях. Одновременно отмечено, что альбумин предотвращает вышеуказанное действие салициланилидов в условиях *in vitro*. В то же время не обнаружено нейтрализующего эффекта клозантела на митохондриальную активность у интактных *F. hepatica*, но установлено его влияние на поглощение его фасциолами. Vanden Bossche H., H. Verhaeven (1983) полагают, что образование альбумин-клозантелового комплекса может быть обуслов-

лено неспособностью клозантела связываться с митохондриями в условиях *in vivo*, в то время как токсичность клозантела для фасциол может быть обусловлена способностью трематод разрушать этот комплекс. Подобный механизм действия в избирательной токсичности может быть и у других препаратов класса салициланилидов.

Vanden Bossche H. (1972) считает, что рафоксанид, клозантел и дизофенол являются активными против нематод, питающихся кровью. Механизм их действия обусловлен нарушением транспорта электронов от аденозинтрифосфатазного узла. В связи с этим для нематодоцидного действия этих соединений необходима комбинация питания кровью и продолжительный период полураспада препарата.

Д.Г. Баяндина и др. (1962) сообщают, что после действия фенасала цестоды подвергаются воздействию протеолитических ферментов пищеварительного тракта. Кроме того, препарат вызывает паралич цестод. Ими доказано, что фенасал в концентрации  $10^{-8}$ – $10^{-6}$  парализует мускулатуру цестод. Фенасал разрушает первый и второй слой кутикулы цестод. Третий слой (базальный) разрушается только при совместном воздействии протеолитических ферментов кишечника хозяина и фенасала. Через 14 ч после дачи препарата крысам в кишечнике обнаруживаются только небольшие кусочки члеников.

Е.Д. Логачев и др. (1975) отмечали глубокие деструктивные изменения в покровных тканях, паренхиме и половой системе мониезий, происходит распад и гибель онкосфер. Фенасал нарушает поглощение глюкозы паразитами, что приводит к нарушению обмена веществ, параличу и гибели цестод.

Основные изменения, вызванные клозантелом, установлены не только в митохондриях адсорбирующих отделов (желудке, кишечнике), но и в паренхимных клетках, экскреторных протоках, желточных железах и мышечных клетках. Эти изменения морфологии митохондрий могут быть вызваны расщепляющим действием клозантела. Клозантел также воздействует на метаболизм гельминтов и приводит к их гибели (A. Verheyen, O. Vanpraet et al., 1980; H.J. Kane, C.A. Behm, C. Bryant, 1980).

Клозантел действует и как системный антихолинэстеразный агент. Этот эффект был обнаружен случайно при изучении действия различных препаратов (метрифоната, цитиоата и клозантела) при саркоптозе собак. Метрифонат и цитиоат – это хорошо известные системные антихолинэстеразные препараты. 29 мышам и 29 сукам вводили по 15 мг/кг клозантела или лечебные дозы метрифоната и цитиоата. Концентрацию ацетилхолинэстеразы в



плазме определяли до и через 24 ч и 4 сут после введения веществ. После введения клозантела, метрифоната и цитиоата концентрация ацетилхолинэстеразы в плазме снизилась на 23,18; 28,19 и 23,18 % соответственно. Клозантел и цитиоат показали одинаковое влияние на ацетилхолинэстеразу. Такое снижение уровня ацетилхолинэстеразы в плазме не вызывало каких-либо токсических признаков при лечении собак, но было достаточным для гибели эктопаразитов, заразивших их (J.A. Hohenweger, J.E. Taroco, 1980).

### 3.7. Фосфорорганические препараты

Учитывая холинергическую нервно-мышечную передачу у нематод для постсинаптической инактивации ацетилхолина необходима ацетилхолинэстераза. Ингибирование ацетилхолинэстеразы приводит к продолжительной деполяризации постсинаптического узла и параличу гельминтов (R.M. Lee, M.R. Hodsolen, 1963; R.J. Hart, R.M. Lee, 1966). Дихлорофос, галаксон, трихлорфон и другие фосфорорганические препараты ингибируют ацетилхолинэстеразу нематод в концентрации  $10^{-13}$ М (C.O. Knowles, J.E. Casida, 1966). Кроме того, препараты этого класса соединений ингибируют также ацетилхолинэстеразу млекопитающих и вследствие этого могут вызвать токсические явления (V. Jannadas, J. Thomas, 1979).

### 3.8. Дифенилсульфиды

Битионол сульфоксид является активным препаратом против трематод (*Paramphistomum cervi*), цестод (*Moniezia spp.*). Механизм антигельминтного действия битионола обусловлен наличием двух гидроксильных групп - 2,2'-тиобис[4,6-дихлорофенол], которые нарушают окислительное фосфолирование (F. Namajima, 1973). Фенольная группа битионола связана в организме *Paragonimus westermani* с гликолизом, трикарбоновой кислотой, циклом Кребса, системой окисления-редукции и транспорта водорода для окисления сукцината. По-видимому, действие битионола может быть связано с нарушением синтеза энергии у цестод.

### 3.9. Изоквинолины

Дериватом пиразиноизоквинолина является празиквантел, механизм действия которого основан на вакуолизации тегумента

и контрактуры мышц гельминтов. В условиях *in vitro* празиквантел быстро поглощается шистозомами, фасциолами, гименолеписами и стробилоцерками *Taenia taeniaformis*. Концентрация препарата в организме *Hymenolepis nana* в течение 8 минут оказалась равной концентрации в среде (P. Andrews et al., 1983). Поглощение празиквантела цистами цестод было значительно меньшим, чем имагинальными особями из-за того, что стенка цист является барьером для его проникновения. Отсутствие активности препарата против нематод объясняется непроницаемостью препарата через кутикулу нематод (H. Thomas et al., 1982). Однако поглощение препарата гельминтами не гарантирует антигельминтную активность. Так, празиквантел быстро поглощается фасциолами, но губительного действия на них не оказывает и не повреждает тегумент. У *H. nana*, *Echinococcus multilocularis* и *T. taeniaformis* препарат вызывает вакуолизацию слоев тегумента в зоне роста цестод. У трематод *Schistosoma mansoni* и *Dicrocoelium dendriticum* празиквантелом вызванная вакуолизация тегумента менее выражена (B. Becker et al., 1980). Таким образом, гибель взрослых цестод и шистозом после действия празиквантела обусловлена разрушением их тегумента.

При изучении механизма действия празиквантела на молекулярном уровне отмечено, что препарат в концентрации  $3,2 \times 10^{-7}$  вызывает вакуолизацию основания синцитиальных слоев. Вакуоли увеличиваются в размере, начинают выпячиваться на поверхность и становятся видимыми как пузырьки. У *H. diminuta* пузырьки на тегументе разрываются и в окружающую среду просачивается глюкоза, лактат и аминокислоты (P. Andrews et al., 1983). G.A. Conder et al. (1981) отмечали изменения у имагинальных *E. granulosus* после воздействия празиквантела в течение 1 ч, выражавшиеся в потере клеточного состава, которые приводили к гибели цестод. Препарат вызывает разрушение тегумента псевдостробилы и сколекса *Cysticercus fasciolaris*. По мнению P. Andrews et al. (1983) вакуолизация кутикулы не всегда приводит к гибели шистозом. Летальный исход паразита отмечают сразу после повреждений тегумента в тяжелой степени и проникновения фагоцитарных клеток в паразита. Следовательно, эрозии на тегументе шистозом способствуют защитным механизмам хозяина в «борьбе» с паразитом.

По данным P. Andrews, H. Thomas (1979) празиквантел в низкой концентрации (1 нг/мл) стимулирует движения гименолеписов. Высокие концентрации препарата (1–10 мкг/мл) обездвиживают гельминтов и вызывают контрактуру мышц в течение 10–30 сек. Празиквантел вызывает паралич цестод, трематод, не-

матод, а также изолированных участков тканей хозяина. Паралич наступает у *Taenia pisiformis* при концентрации препарата  $10^{-8}$ М, у *Dipylidium caninum* при разведении  $10^{-7}$ М. Нематоды *Trichuris vulpis*, *Diriofilaria immitis* и *Ascaris suum* менее чувствительны к действию празиквантела. Паралич этих видов нематод наступает при концентрации препарата  $1-3 \times 10^{-4}$ М. Устранение  $\text{Ca}^{+2}$  или внесение в среду  $\text{Mg}^{2+}$  блокирует действие празиквантела на шистозом. В связи с этим препарат не рекомендуется комбинировать с кальцием, натрием или магнием (R. Pax et al., 1978).

Ареколин, один из представителей изоквинолинов, стимулирует железы внутренней секреции, усиливает сокращение гладкой мускулатуры, вследствие чего возникает слабительный эффект. Препарат также оказывает влияние на цестод, вызывая ослабление их мускулатуры, в результате чего при дефекации они изгоняются (Ю. Артеменко, 1996).

## Г л а в а 4

### Фармако-токсикологические свойства антигельминтиков

#### 4.1. Бензимидазолы

**Тиабендазол** по мнению Н.В. Демидова (1982) является малотоксичным препаратом. В опытах на овцах доза тиабендазола 440 мг/кг не оказывала вредного влияния на организм, а 792 мг/кг вызывала слабые и быстро протекающие токсические явления. У лошадей от дозы 1200 мг/кг отмечали общее угнетение, боль в кишечнике, эритроцитоз и лейкоцитоз. ЛД<sub>50</sub> тиабендазола для овец равна 2000 мг/кг. Препарат хорошо переносился беременными животными. Не вызывает фотосенсибилизации.

**Фенбендазол** практически безвреден для организма животных. Препарат не вызывал отклонений у овец, получавших дозу в 1000 раз превышающую терапевтическую. Химиотерапевтический индекс свыше 20. Крупный рогатый скот, в том числе, больные, слабые телята выдерживают 67-кратные терапевтические дозы препарата. Лошади толерантны к дозе 100 мг/кг независимо от возраста, пола, породы, характера эксплуатации и других факторов (Н.В. Демидов, 1982). Фенбендазол не обладает эмбриотоксическим, тератогенным, сенсибилизирующим свойствами, не раздражает кожу и слизистые оболочки, не вызывает вредных

последствий при введении в трахею в терапевтических дозах. Не влияет на течение беременности у животных.

**Албендазол** по общетоксическим свойствам безопасен для животных. ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок крысам равна 2400 мг/кг. У овец не отмечено отклонений при введении албендазола в дозе 100 мг/кг (в 10 раз превышает терапевтическую дозу). Токсическая доза – 500 мг/кг.

В опытах V.J. Theodorides et al. (1976) ЛД<sub>50</sub> албендазола при оральном введении белым крысам составляет 2,4 г/кг. Авторы не отмечали побочного действия албендазола при применении его овцам в дозах 26,5 и 37,5 мг/кг. После введения овцам албендазола в дозе 53 мг/кг отмечали кратковременное снижение аппетита. После дачи албендазола в дозе 75 мг/кг один баран пал на 9-е сут, у двух баранов и одной овцематки отмечали выпадение шерсти.

D.R. Johns, J.R. Philip (1977) изучали влияние албендазола на репродуктивность овец. После введения препарата в дозах 11 и 15 мг/кг на 21, 24 и 28-е сут суягности не отмечали эмбриотоксического и тератогенного действия. Однако после введения албендазола в дозах 11 и 15 мг/кг на 17-е сут суягности у 4 из 44 родившихся ягнят наблюдали уродства.

J.F. Rossignol, H. Maisonneuve (1984) установили ЛД<sub>50</sub> албендазола при оральном введении белым мышам и крысам, которая составила соответственно 5000 и 1500 мг/кг. При ежедневной в течение 4 недель даче албендазола крысам и собакам токсической дозой являлась доза 48 мг/кг в сутки. У животных отмечали снижение аппетита, диарею, уменьшение прироста массы тела. Анемию наблюдали только у крыс. Уродства плодов отмечали при даче беременным самкам крыс албендазола в дозе 10–30 мг/кг, у кроликов – после введения препарата в дозе 30 мг/кг.

Таким образом, албендазол обладает эмбриотоксическим и тератогенным действиями у крыс и кроликов. В связи с этим препарат запрещается применять в период беременности. Албендазол не оказывает отрицательного воздействия на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, мочевую и желчную функции животных. Учитывая наличие у албендазола эмбриотропного эффекта, он может также обладать мутагенным и канцерогенным свойствами.

Токсикологическими исследованиями, проведенными J.A. Bogan (1979), D. Martin (1980), P. Delatour, B.S. Viviane (1981), P. Delatour, R.C. Parish, R.J. Gyurik (1981), P. Delatour et al. (1984, 1986) и др., установлена доза, не вызывающая эмбриотропного действия, которая достигает 30 мг/кг у белых мышей, 6 мг/кг у

белых крыс, 10 мг/кг у кроликов и овец и 15 мг/кг у крупного рогатого скота.

В настоящее время албендазол широко применяется в Российской Федерации. Следует отметить, что перед регистрацией албендазола в России препарат был подробно изучен в ВИГИСе и в дозе 5 мг/кг и более проявил эмбриотропные свойства. В опытах на крысах албендазол обладал этим побочным действием в дозе 7,5 мг/кг (И.М. Гаджиев, 1985). Эмбриотропное действие албендазола отмечено при его введении суягным овцам в дозе 10,4 мг/кг (Е.Р. Басанов, 1994).

О проявлении эмбриотропных свойств албендазола в дозе 11–15 мг/кг у овец и свиней сообщали P. Delatour (1983), P. Delatour et al. (1981).

Для предотвращения этого побочного действия препарата в последние годы в ВИГИСе была создана лекарственная форма албендазола, не обладающая эмбриотропным свойством (Т.С. Новик, 1992). Сочетание албендазола с антигеротогенными веществами позволило не только снизить эмбриотропные свойства препарата, но и повысить антигельминтную активность и, тем самым, снизить терапевтическую дозу препарата с 5 до 3 мг/кг при стронгилятозах пищеварительного тракта овец (И.А. Архипов, 1998).

**Камбендазол** сравнительно малотоксичен. ЛД<sub>50</sub> при введении через рот для мышей составляет 1320–1730 мг/кг, для белых крыс-самцов – 1030, молодых крысят – 34,2 мг/кг, при внутрибрюшинном введении для крыс – 513, для кроликов – 557 мг/кг.

**Мебендазол** относится к препаратам средней токсичности. ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок для мышей и крыс составляет 1280 мг/кг, морских свинок и собак – 640, цыплят – 1300, ягнят – 80, лошадей – 200 мг/кг. При даче 10%-ного мебендазола-гранулята в течение 12 недель в дозах 8,4–123,7 мг/кг в день не отмечено вредных последствий.

М.В. Якубовский (2003) изучал острую токсичность мебендазола на 25 белых крысах и 30 мышах в дозах 1000, 1280 и 2000 мг/кг внутрь. В результате проведенных исследований установлено, что летальность крыс и мышей составила в дозах 1000 мг/кг – 20 %, 1280 и 2000 мг/кг – 50 %. Остальные животные оставались в удовлетворительном состоянии до конца наблюдений.

По данным A.D. Dayan (2003) ЛД<sub>50</sub> у крыс-самцов составила 1434 мг/кг, крыс-самок – 714, у других грызунов и кроликов – более 1280 мг/кг.

При применении мебендазола в дозе 10 мг/кг/день в течение 13 недель (дозы задавали только 6 дней в неделю) установлена

незначительная анемия и повышение в сыворотке фосфатов, билирубина, холестерина и общего протеина. МДУ был 2,5 мг/кг/день. В другом эксперименте, беспородные собаки получали 40 мг/кг/день в капсулах в течение 24 месяцев, при этом дозозависимого эффекта не обнаружено (A.D. Dayan, 2003).

ЕМЕА (2001) одобрило применение мебендазола в ветеринарной практике для лечения сельскохозяйственных животных, молоко и мясо которых употребляются в пищу.

В Британском комитете по мутагенезу обсуждался вопрос об анеуплодии к бензимидазолам (Committee on Mutagenicity, 1996). По общему заключению мебендазол не вызывает анеуплодию у человека из-за более низкого порога в дозах и наличию препарата в плазме крови, при котором этот эффект может возникнуть. Такое же заключение было сделано независимой группой экспертов AVPJ (1999) и специальной комиссией Janssen Research Foundation (J. Gray, 1999).

Мебендазол проявляет тератогенный эффект в дозе 10 мг/кг у крыс (С.Т. Dollery, 1999). При применении препарата беременным крысам в дозе 10 мг/кг в сутки были обнаружены повреждения скелета и конечностей у потомства. Мебендазол проявляет эмбриотоксическое и тератогенное свойства у крыс.

При применении мебендазола в дозе 40 мг/кг кроликам во время беременности, не установлено фетальных изменений у их потомства. Мебендазол не проявил тератогенного эффекта у свиней, собак, кошек, лошадей и овец (ЕМЕА, 2001). У мышей применение мебендазола в дозе 10 мг/кг в сутки во время беременности привело к интоксикации, смерти рожденных детенышей и уродствам.

По данным ЕМЕА (2001) мебендазол в дозе 40 мг/кг в сутки в течение 23–24 месяцев не показал канцерогенного эффекта на мышах.

LD<sub>50</sub> оксибендазола при введении через рот крысам превышает 10000 мг/кг. В 98-недельном эксперименте у крыс выявлены признаки токсического действия при введении его в ежедневной дозе, равной 3 мг/кг. Токсическое действие препарата проявляется в форме диареи, рвоты, потери аппетита, адинамии. Оксибендазол проявляет эмбриотоксические свойства в опытах на овцах в дозе 45 мг/кг. В других экспериментах в дозах от 1 до 75 мг/кг на крысах, мышах, овцах и крупном рогатом скоте тератогенные свойства его установлены не были (J. Anon, 1987; G.C. Coles, 1986; E. Lacey et al., 1987; C. Mage, 1985).

## 4.2. Ивермектины

Острая токсичность ивермектина обусловлена действием на центральную нервную систему (J.R. Cooper et al., 1982). Препарат оказывает губительное действие на беспозвоночных благодаря взаимодействию с рецепторами гамма-аминомасляной кислоты, усиливая их связь, блокируя нервную передачу и вызывая паралич и гибель паразитов. Гамма-аминомасляная кислота обнаружена только в мозге млекопитающих в незначительном количестве и поэтому ивермектины безопасны для организма позвоночных.

Следует отметить, что фармако-токсикологические свойства ивермектина достаточно полно изучены учеными фирмы MSD. По данным G.R. Lankas, L.R. Gordon (1989) показатели острой токсичности ивермектина значительно отличаются для разных видов животных и при различных способах введения. Грызуны более чувствительны к действию препарата, чем другие виды животных. Параметры острой токсичности ивермектина представлены в таблице 4.1.

### 4.1. Параметры острой токсичности ивермектина

Вид животных	Способ введения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
Белая мышь	орально	25
Белая мышь	внутрибрюшинно	30
Белая крыса	орально	50
Белая крыса	внутрибрюшинно	55
Крысята	орально	2–3
Белая крыса	накожно	>660
Кролик	накожно	406
Собака	орально	80
Обезьяна	орально	>24

Для мышей ивермектин токсичен практически в равной степени как при введении в желудок, так и при внутрибрюшинном введении. У животных обычно наблюдали нарушение координации движений, снижение частоты дыхания, тремор. Смерть животных наступала через 75 мин. – 6 сут, а обычно в течение 24 ч после введения препарата.

Не отмечено разницы в токсичности препарата для самок и самцов мышей. Ивермектин более токсичен для крысят, чем для взрослых крыс (L.Betz, G.N. Goldstein, 1981).

Субхроническая токсичность ивермектина изучена в опытах на крысах и беспородных собаках в течение 3 месяцев и на обезьянах в течение 2 недель.

Ивермектин вводили белым крысам в течение 3 месяцев в дозах 0,4; 0,8 и 1,6 мг/кг/сут. При этом отмечали увеличение селезенки и реактивную гиперплазию, указывающую на интраваскулярный гемолиз после введения препарата в дозе 0,8 мг/кг/день и выше. Признаков токсикоза не наблюдали в дозе 0,4 мг/кг/сут (G.R. Lankas, L.R. Gordon, 1989).

Собакам вводили ивермектин в течение 3 месяцев в дозах 0,5; 1,0 и 2,0 мг/кг/сут. При этом после назначения препарата в дозе 1,0 мг/кг/сут и выше отмечали расширение зрачков, а после дозы 2,0 мг/кг/сут наблюдали тремор, атаксию и анорексию. Безопасной была доза 0,5 мг/кг/сут. В опытах на обезьянах (*Macaca mulatta*) препарат оказал токсическое влияние в дозе 1,2 мг/кг/день при введении в течение 2 недель.

K.S. Khera (1984), R.L. Brent (1986) при изучении эмбриотропных свойств ивермектина на трех видах лабораторных животных (мышьях, крысах и кроликах) установили отрицательное влияние препарата в дозе 0,4 мг/кг на организм беременных животных. У плодов мышей наблюдали «волчью пасть» (расширение нёба) после введения ивермектина беременным самкам в дозе 0,4 мг/кг. Крысы были более устойчивы к действию препарата. Нарушение развития эмбрионов крыс происходило после применения ивермектина в дозе 10 мг/кг. Уродства у эмбрионов кроликов отмечали после дозы 3 мг/кг. По мнению W.C. Campbell, G.W. Benz (1984) широкое применение ивермектина на различных видах домашних животных не оказывает отрицательного влияния на репродуктивную способность животных в дозе в несколько раз превышающую терапевтическую (0,2 мг/кг).

В опытах на нескольких генерациях крыс ивермектин в дозе 1,2 мг/кг/сут вызывал снижение массы тела животных по сравнению с контролем.

Ивермектин в дозе 0,2 мг/кг используется в медицине для лечения онхоцеркоза человека. При этом не было случая побочного действия препарата (B.M. Greene et al., 1985).

В опытах на крысах препарат вводили в дозах 0,75; 1,5 и 2,0 мг/кг/сут в течение 105 недель. Канцерогенного действия препарата не отмечено (N. Mantel et al., 1982; J.W. Tukey et al., 1985).

По данным D. Clive, J.A. Spector (1975), G.M. Williams et al. (1982) ивермектин не обладает генотоксическим действием, об этом свидетельствуют тесты *in vitro* на клетках бактерий и млекопитающих.



Изучение параметров безопасности ивермектина проведено на различных видах животных и в разных регионах страны. Авторы в большинстве случаев приходят к выводу, что ивермектины являются малотоксичными. Так, ЛД<sub>50</sub> ивермектина почти в 400 раз превышает терапевтическую дозу (W.C. Campbell, 1989; И.М. Гаджиев, 1984). Ивермектин в России был изучен И.М. Гаджиевым (1985). По его данным препарат не обладает эмбриотоксическим, тератогенным и мутагенным действиями на лабораторных животных. Его опытами, проведенными на 334 крысах, установлено, что трехкратная доза ивермектина (0,6 мг/кг) не вызывает эмбриотоксического и тератогенного действия. Изучение мутагенной активности ивермектина проводили на самцах мышей, которым вводили препарат подкожно в дозах 2; 0,6 и 0,2 мг/кг. Ивермектин в дозе 2 мг/кг вызывал уменьшение числа беременных самок. Подобный эффект вызывала доза 0,6 мг/кг на стадиях поздних сперматид и сперматоцитов. Препарат в дозе 2 мг/кг проявил мутагенный эффект на стадиях поздних и ранних сперматид. Больше была постимплантационная смертность по сравнению с контролем. Препарат в дозе 0,2 мг/кг не проявил мутагенного действия. Ивермектин в этих же дозах при введении на 6, 24 и 48 ч не проявил цитогенетической активности в клетках костного мозга белых мышей.

В литературе имеются сведения, что после введения ивермектина в терапевтической дозе наступает достоверное снижение В-клеточной популяции лимфоцитов в течение 10–15 суток. В течение 5–7 сут происходило снижение Т- и В-лимфоцитов, повышение ЦИК в течение 15 сут и снижение концентрации иммуноглобулина М и титра естественных антител (Э.Х. Даугалиева, В.В. Филиппов, 1991).

Таким образом, ивермектин имеет низкую токсичность. Однократное введение крупному рогатому скоту ивомека в дозе в 30 раз превышающей терапевтическую, не вызывало токсикоза. Только 40-кратное увеличение дозы приводило к отравлению с признаками слабости, апатии и нарушения координации движения (Ф.А. Волков, К.Ф. Волков, 1999).

Учитывая то, что технология производства новой лекарственной формы, а также новые компоненты, входящие в состав препарата, могли оказать влияние на биологические и токсикологические свойства, В.И. Кидяев (2001) изучил фармако-токсикологические свойства ивермека. Как показали результаты исследований показатели острой токсичности ивермека существенно не отличались от таковых ивермектина. ЛД<sub>50</sub> ивермека при внутрибрюшинном введении составила для белых мышей

29,0±2,7 мг/кг и для белых крыс 53,6±4,5 мг/кг, а при введении в желудок белым мышам 25,2±2,8 мг/кг и белым крысам 53,6±4,5 мг/кг. Ивермек относится к II классу опасности согласно ГОСТу 12.1.007-76.

Ивермек по степени выраженности кумулятивных свойств относится к веществам со слабо выраженной кумуляцией (IY класс). При длительном введении ивермека в дозе 0,2 мг/кг в течение 8 месяцев не отмечали отрицательного влияния на состояние, поведение, прирост массы тела, функциональное состояние печени и почек и гематологические показатели белых крыс.

При изучении методом гексеналового сна ивермек не влиял на антитоксическую функцию печени животных. Препарат не оказал алергизирующего действия в опыте на морских свинках методом гистаминаового шока.

Ивермек, введенный в 2 раза увеличенной дозе (0,4 мг/кг) белым крысам с 1 по 19-е сут беременности, не проявил ни тератогенного, ни эмбриотоксического действия. Кроме того, препарат не влияет на половую функцию самцов при введении в дозах 2,5 и 5,0 мг/кг в течение 15 сут в период спаривания с самками.

При изучении микроядерным тестом доминантных летальных мутаций и методом метафазного анализа клеток костного мозга крыс в различные сроки после введения ивермека не выявили его цитогенетической активности.

Таким образом, ивермек в рекомендованной терапевтической дозе 0,2 мг/кг является безопасным для организма животных препаратом. Кроме того, данные литературы свидетельствуют об отсутствии его отрицательного влияния на иммунный статус животных (Э.Х. Даугалиева и др., 2000), что по-видимому связано с введением в препарат токоферола, обладающего антиоксидантным действием.

Программа борьбы с паразитарными заболеваниями крупного рогатого скота с использованием ивермектина широко применяется в разных странах (J.D. Pulliam, J.M. Preston, 1989). Испытания препарата на большом поголовье крупного рогатого скота показали его безопасность.

Специальные опыты по влиянию ивермектина на организм крупного рогатого скота были проведены W.H. Leaning, R.A. Roncalli, E.S. Brokken (1983). Препарат вводили телятам в дозе 8 мг/кг подкожно. При этом отмечали у них атаксию, которая проходила через 24 ч. Кроме того, у телят наблюдали угнетение, учащение дыхания, расширение зрачков, ригидность разгибателей конечностей. Один теленок пал, двух вынужденно убили и четыре выздоровели. У животных отмечали изменения в содер-

жании в крови глюкозы, мочевины, щелочной фосфатазы, лактат дегидрогеназы, калия, натрия, гематокрита и гемоглобина. Снижение концентрации железа в сыворотке крови характеризовало токсический синдром. Через 7–10 сут содержание железа восстанавливалось до нормы. Не обнаружено специфических изменений, вызванных отравлением ивермектином.

J.J. Brem, G.M. Bulman (1986) исследовали гематологические и биохимические показатели у крупного рогатого скота в течение 1–7 сут после трехкратного с интервалом 30 сут введения ивермектина в дозе 0,2 мг/кг. Авторы не заметили никаких изменений в крови, за исключением повышения количества эритроцитов, что было вызвано выздоровлением животных после гибели паразитов.

W.H. Leaning, R.A. Roncalli, E.S. Brokken (1983) полагали, что токсичность ивомека обусловлена содержанием в нем пропиленгликоля. Животным одной группы вводили ивомек в дозе 4 мг/кг (т. е. в 20 раз увеличенная доза). Крупному рогатому скоту контрольной группы вводили только пропиленгликоль. На первые сутки после введения у животных обеих групп отмечали признаки отравления: угнетение и атаксию. Провоцирующий эффект полимера был затем доказан во втором опыте, когда содержание ДВ – ивермектина увеличили до 30 раз, т. е. 6 мг/кг, а растворитель – пропиленгликоль уменьшили. В этом случае отравления у животных не отмечали.

Два опыта проведено на 208 нетелях джерсейской и фризианской пород. Ивермектин в дозе 0,4 мг/кг применяли стельным нетелям три раза в период органогенеза. Во втором опыте препарат вводили 12 раз в период с 7 по 56-е сут после осеменения. Не отмечено отрицательного влияния препарата на течение беременности, а также не наблюдали тератогенного действия ивермектина (W.H. Leaning, R.A. Roncalli, E.S. Brokken, 1983). Эти же исследователи доказали безопасность применения ивермектина в дозе 0,4 мг/кг во втором и третьем периодах стельности, назначая препарат 6 раз с 90-х сут стельности. Кроме того, при применении препарата в этой дозе бычкам-производителям не отмечено отрицательного влияния его на качество спермы, объем, подвижность, морфологию сперматозоидов и другие показатели репродуктивной способности.

При широком применении ивермектина во Франции и других странах отмечали отдельные случаи побочного действия препарата вследствие гибели личинок гиподерм. Погибшие личинки 1-й стадии гиподерм могут вызывать геморрагии в спинном мозге, приводящие в конечном результате к парезу. Описано не-

сколько случаев у крупного рогатого скота после лечения ивермектином, когда личинки 1-й стадии гиподерм, находящиеся в тканях пищевода, вызвали воспаление. Из 100 млн доз реакции отмечали только у 0,001 % животных. В ряде случаев у крупного рогатого скота на месте инъекции развивалась припухлость, о чем сообщали W.H. Leaning et al. (1983), И.А. Архипов (1987, 1990).

C. Button et al. (1988) сообщали о случаях побочного действия препарата у телят в возрасте до 4 мес в ряде случаев из-за передозирования и, вероятно, из-за нарушения сосудисто-мозгового барьера у молодых животных под воздействием ивермектина.

По сообщению J.T. Seaman et al. (1987) у крупного рогатого скота в Австралии наблюдали повышенную индивидуальную чувствительность к действию ивермектина (идиосинкразию).

Таким образом, литературные данные о влиянии ивермектина на организм животных свидетельствуют об отсутствии токсичности его в терапевтической дозе. В.И. Кидяевым (2001) изучено влияние ивермека на организм крупного рогатого скота. Установлено, что препарат в терапевтической (0,2 мг/кг) и в три раза увеличенной (0,6 мг/кг) дозах не вызывает видимых клинических отклонений в общем состоянии коров, а также не оказывает влияния на гематологические показатели крови и биохимические и физико-химические показатели мочи. Гематологические и урологические показатели крупного рогатого скота, получавшего ивермек в дозе 1,0 мг/кг (в 5 раз увеличенной), также оставались на уровне физиологической нормы. Однако, препарат в этой дозе вызывал у одного из пяти животных незначительное угнетение общего состояния в течение первого дня после введения ивермека. Следовательно, максимально переносимой дозой ивермека для крупного рогатого скота является доза 1,0 мг/кг. Ивермек в терапевтической и в три раза увеличенной дозах не оказывает видимого отрицательного влияния на общее клиническое состояние крупного рогатого скота. Препарат в терапевтической, в 3 и 5 раз увеличенных дозах не оказывал отрицательного влияния на гематологические и урологические показатели животных ( $P > 0,05$ ). Таким образом, установлено, что ивермек является относительно безопасным препаратом для организма крупного рогатого скота.

Во внешнюю среду ежегодно попадает несколько тонн антигельминтиков и других противопаразитарных препаратов как в форме метаболитов, так и самих препаратов. Выделяясь из организма животных, препараты попадают во внешнюю среду с фекалиями или мочой и могут оказывать отрицательное влияние на

энтомофауну навоза, тем самым нарушать экологическое равновесие в природе.

Влияние ивермектина на окружающую среду достаточно хорошо изучено. По данным R.G. Nessel et al. (1983) применение ивермектинов для лечения животных не оказывает значительного влияния на окружающую среду. По мнению других исследователей (J.A. Miller et al., 1981; R.A. Roncalli, 1989; K. Kruger, C.H. Scholts, 1995) после подкожного введения ивермектина животным в дозе 0,2 мг/кг отмечали, что в навозе задерживалось развитие мух-жигалок в течение 3–4 недель, а иногда наблюдали полную гибель личинок и ингибирование развития имаго.

Аналогичные результаты получили О.М. Бонина, Е.А. Ефремова (1996) при изучении ивомека и цидектина.

При изучении токсического влияния макроциклических лактонов на развитие навозных жуков семейства Scarabaeidae после подкожного введения животным терапевтических доз ивермектина отмечали отсутствие отрицательного воздействия на взрослых жуков, наличие нарушений яйцепродукции имаго и гибель личиночных стадий (T.J. Ridsdill-Smith, 1988; R.A. Roncalli, 1989; L. Strong, R. Wall, 1994; О.М. Бонина, Е.А. Ефремова, 1996 и др.).

По данным R. Wall, L. Strong (1987), Ф.А. Волкова (1993) ивермектины при применении в терапевтической и в три раза увеличенной дозах не оказывает отрицательного влияния на выживаемость и количество дождевых червей.

Экологическим аспектам применения ивомека, дуотина и фармацина в ветеринарии посвящена работа С.В. Русакова (1997). Им отмечено, что после подкожного введения этих препаратов животным в дозе 0,2 мг/кг препараты обнаруживают в фекалиях в течение 14 сут. В течение 2 недель после попадания в почву препаратов их количество в поверхностном слое постепенно снижается и не превышает 10 нг/г. Спустя 28 сут препараты не обнаруживают в смешанных пробах почвы и фекалий. Препараты оказывали ингибирующее действие на развитие мух-копрофагов рода *Coproica spp.*, *Leptocera spp.* и сем. *Sepsidae* в навозе крупного рогатого скота. Через 6 суток после введения ивермектина, абамектина и аверсектина С общее количество развившихся имаго копрофильных мух уменьшилось соответственно на 72,2; 71,8 и 66,7 %. ЛК<sub>50</sub> ивермектина, аверсектина С и абамектина для дождевых червей *Nicodrilus caliginosus* соответственно равняется 503; 185 и 103 мг/кг почвы. При этом у дождевых червей отмечали угнетение, резкое снижение подвижности и реактивности, уменьшение массы тела. Признаки токсикоза свидетельствуют об их нейротоксическом действии.

В.И. Кидяевым (2001) изучено влияние ивермека на копрофагов, в частности на жуков-навозников. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ивермек в терапевтической (0,2 мг/кг) и в три раза увеличенной (0,6 мг/кг) дозах, выделяясь с фекалиями леченых животных, не оказывает явно выраженного отрицательного влияния на численность имаго жуков копробионтов (табл. 4.2).

Так, количество имаго жуков в фекальных лепешках (закладка через 1 сут после введения ивермека) контрольной группы на 3-е сутки отбора проб с пастбища составило  $38,4 \pm 9,2$  экз. в 1/4 части лепешки, а в пробах от первой и второй групп, получавших ивермек, соответственно  $38,4 \pm 9,3$  и  $39,2 \pm 11,4$  экз. в 1/4 части лепешки ( $P > 0,05$ ).

В последующие дни отбора проб фекалий с пастбища количество имаго жуков уменьшалось во всех группах, включая контрольную, а на 28-е сутки взрослых жуков не находили. Аналогичная картина отмечалась и в фекальных лепешках, закладку которых на пастбище проводили на 3 и 5-е сутки после введения ивермека.

Установлено отрицательное влияние препарата, выделяемого с фекалиями, на личинок жуков копробионтов. Количество их в 1/4 части лепешки на 3-и сутки отбора проб с пастбища от первой и второй групп (закладка проб через сутки после введения ивермека в дозе 0,2 и 0,6 мг/кг) составило соответственно  $5,0 \pm 2,0$  и  $1,2 \pm 0,2$  экз., а в лепешках контрольной группы –  $5,2 \pm 2,2$  экз. В последующие сутки отбора проб количество личинок жуков возрастало в фекальных лепешках всех групп.

Отмечено существенное снижение ( $P > 0,05$ ) числа личинок жуков в течение 14 сут после отбора проб с пастбища, заложенных через 1 сутки после введения животным ивермека в дозе 0,6 мг/кг (в 3 раза увеличенная доза). Кроме того, снижение количества личинок жуков отмечали в течение 3–7 сут после отбора проб с пастбища, заложенных через 3 сут после дегельминтизации животных ивермексом в повышенной дозе (табл. 4.3).

4.2. Количество имаго жуков-копробионтов в фекальных лепешках в разные сроки закладки и отбора проб с пастища

Препарат, доза, мг/кг	Сроки закладки лепешек на пастище после дачи ивермека, сут											
	1			3			сутки отбора проб с пастища					
	3	7	14	28	3	7	14	28	3	7	14	28
Ивермек, 0,2	38,4±9,3	21,3±6,7	3,7±1,0	0	35,8±8,7	19,7±5,5	3,4±0,6	0	3,4±0,6	3,4±0,6	0	0
Ивермек, 0,6	39,2±11,4	20,2±7,6	4,0±0,4	0	35,6±9,4	17,4±7,2	3,2±1,2	0	3,2±1,2	3,2±1,2	0	0
Контроль- ная груп- па	38,4±9,2	20,4±7,0	4,0±1,6	0	36,4±8,2	17,0±8,4	3,6±1,4	0	3,6±1,4	3,6±1,4	0	0

4.3. Количество личинок жуков-копрофилонтов в фекальных лепешках в разные сроки закладки и отбора проб с пастбища

Сроки закладки лепешек на пастбище после дачи триклабендазола, сут													
1					3								
сутки отбора проб с пастбища													
7		14		28		3		7		14		28	
Ивермек: 0,2 мг/кг													
5,0±2,0	17,0±4,2	30,6±5,8	49,8±7,6	5,4±2,0	16,6±5,2	31,0±5,6	48,0±8,6						
Ивермек: 0,6 мг/кг													
1,2±0,2*	4,0±1,0*	16,2±4,2*	42,6±7,0	2,8±0,6*	12,0±3,6	26,8±6,0	44,4±7,2						
Контрольная группа													
5,2±2,2	17,2±4,0	31,0±5,2	49,0±7,4	5,6±1,6	16,8±4,4	31,2±5,4	49,6±7,4						

Примечание: \* – P < 0,05.



Применение ивермека в терапевтической дозе крупному рогатому скоту не оказывало отрицательного влияния на численность как имаго, так и личинок жуков копробионтов.

Также не установлено значительного влияния ивермека на видовой состав имаго жуков копробионтов. Из фекальных лепешек всех групп было выделено 6 видов жуков сем. *Scarabaeidae*, 6 видов сем. *Hydrophilidae* и 3 вида из сем. *Histeridae* (табл. 4.4).

Наиболее многочисленными видами в фекальных лепешках всех групп были виды *Aphodius erraticus* и *A.haemorrhoidalis* сем. *Scarabaeidae* и виды *Criptophleurem minutum* и *Cercyon quisquilius* сем. *Hydrophilidae*.

Таким образом, ивермек в 3 раза повышенной дозе (0,6 мг/кг) оказывает отрицательное влияние на численность личинок жуков копрофагов в первые 1–3 сут после применения препарата крупному рогатому скоту. Препарат в терапевтической дозе (0,2 мг/кг) не оказывает отрицательного влияния на качественный и количественный состав имаго и личинок жуков копробионтов.

### 4.3. Пиперазины

Пиперазин и его соли представляют собой соединения, обладающие низкой токсичностью, высоким терапевтическим индексом и широкими границами безопасности. Для мышей при пероральном введении пиперазина адипината величина ЛД<sub>50</sub> составляет 11400 мг/кг массы тела (М.Н. Fisher, 1986). Взрослые лошади и жеребята переносят дозы пиперазина, которые в 6–7 раз превосходят терапевтические. Некоторые симптомы интоксикации могут отмечаться у лошадей, которые приняли даже от 1200 до 1300 мг/кг пиперазина адипината. У телят четырехкратная терапевтическая доза пиперазина адипината вызывает диарею, носящую преходящий характер, а также анорексию. У свиней пятикратная терапевтическая доза пиперазина приводит к кратковременному появлению жидкого стула и снижению аппетита.

Пероральное введение пиперазина ценным сукам в дозах в 100 и 200 мг/кг в сутки, а также в дозе 200 мг/кг в течение десятидневного периода не выявило никаких признаков интоксикации.

4.4. Видовой состав имаго жуков-копробионтов, выделенных из фекалий крупного рогатого скота после лечения ивермексом

Препарат, доза, мг/кг	Сем. Scarabaeidae	Сем. Hydrophilidae	Сем. Histeridae
Ивермек, 0,2	<i>Aphodius fossor</i> <i>A. fimetarius</i> <i>A. haemorrhoidalis</i> <i>A. erraticus</i> <i>A. lividus</i> <i>Caccobius schreberi</i>	<i>Cryptopleurum minutum</i> <i>Cercyon quisquilius</i> <i>C. haemorrhoidalis</i> <i>Sphaeridium scarabaeoides</i>	<i>Hister ventralis</i> <i>H. stercorarius</i>
Ивермек, 0,6	<i>A. fossor</i> <i>A. fimetarius</i> <i>A. haemorrhoidalis</i> <i>A. erraticus</i> <i>A. lividus</i>	<i>C. minutum</i> <i>C. quisquilius</i> <i>C. haemorrhoidalis</i> <i>C. bifenestratus</i>	<i>H. ventralis</i>
Контрольная группа	<i>A. fossor</i> <i>A. fimetarius</i> <i>A. haemorrhoidalis</i> <i>A. erraticus</i> <i>A. lividus</i>	<i>C. minutum</i> <i>C. quisquilius</i> <i>C. haemorrhoidalis</i> <i>C. analis</i>	<i>H. ventralis</i>

Пиперазин можно без всяких опасений назначать совсем молодым животным, таким как, например, телята в возрасте 4 недели, так как препарат не вызывает никаких нежелательных побочных явлений. Пероральное введение пиперазина небольшим животным, в особенности, котяткам и щенкам, может иногда вызывать рвоту и симптомы нейротоксического действия (потеря координации движений), которые носят преходящий характер. Подобные неврологические симптомы могут быть связаны с тем фактом, что пиперазин в условиях *in vitro* вызывает 50%-ное торможение окислительных процессов в гомогенатах мозга, что не отмечается в прочих тканях экспериментальных животных.

Пиперазин адипинат можно без каких-либо ограничений назначать беременным животным. Даже длительное введение этого антигельминтного средства щенным сукам не вызывало никакого нежелательного воздействия ни на собак, ни на их потомство (А.А. Алдашев, И.А. Рахимова, 1983).

По данным S. Marriner, J. Armour (1986) взрослые паразиты более чувствительны к действию пиперазина, чем личинки. Тем не менее личинки, находящиеся в просвете кишечника, а также и неполовозрелые особи паразитов все же достаточно чувствительны к пиперазину и определенная их часть бывает удалена из организма животных. Вместе с тем, личинки паразитов, находящиеся в тканях организма-хозяина и, в особенности, личинки, находящиеся в процессе миграции, малочувствительны к действию пиперазина и поэтому животным препарат следует применять повторно.

Большинство исследователей отмечают низкую токсичность пиперазина и его солей. Терапевтические дозы пиперазиновых препаратов далеко отстоят от токсических, что позволяет безо всякого опасения применять их путем вольного группового скармливания (Н.В. Демидов, 1982).

#### 4.4. Пиримидины и имидазидазолы

Во Всероссийском научно-исследовательском институте гельминтологии им. К.И. Скрябина подробно изучены фармако-токсикологические свойства пирантел тартрата (тивидина). Препарат относится к классу умеренно токсичных соединений. ЛД<sub>50</sub> для белых крыс равна 220, для белых мышей – 200 мг/кг. Коэффициент токсичности равен 8. Препарат не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действиями (Л.А. Лаптева, 1984, 1985). Убивать животных (овец) рекомендуется через 14 сут после дегельминтизации (Т.С. Новик, Н.Н. Савченко, 1986).

Представителем имидазидов является **левамизол гидрохлорид**. Левамизол является высокоэффективным препаратом для лечения и профилактики паразитарных гастроэнтерита и бронхита у крупного рогатого скота, овец и коз (Н.В. Демидов, 1982). Левамизол является антигельминтиком, обладающим нематодоцидным действием, в том числе, против легочных нематод: *Dictyocaulus viviparus*, *D. filaria*, *Muellerius capillaris*, *Protostrongylus sp.*, *Cystocaulus sp.*, против нематод пищеварительного тракта *Haemonchus placei*, *H. contortus*, *Ostertagia spp.*, *Trichostrongylus axei*, *T. colubriformis*, *Nematodirus spathiger*, *N. helvetianus*, *Cooperia oncophora*, *C. pectinata*, *Bunostomum phlebotomum*, *B. trigonocephalum*, *Oesophagostomum radiatum*, *Oe. venulosum*, *Oe. dentatum*, *Chabertia ovina*, *Trichuris ovis*, *Strongyloides spp.* (J.K. Walley, 1966).

По данным S. Marriner, J. Armour (1986) левамизол применяется в форме инъекционного раствора (подкожно), с кормом перорально, с водой и наочно. Препарат в дозе 7,5 мг/кг эффективен как против имагинальных нематод, так и личиночных стадий. Впервые о высокой нематодоцидной активности левамизола и его широком спектре антигельминтного действия сообщали D. Thienpont et al. (1966). Высокая эффективность левамизола получена в разных странах мира. В дозе 7,5 мг/кг по ДВ левамизол высокоэффективен при диктиокаулезе жвачных животных (E.D. Rauert, 1967; D.B. Ross, 1968 и др.), стронгилятозах пищеварительного тракта (G. Scheel, 1967; S. Stampa, F.M.H. Serrano, 1967 и др.), аскаридозе и эзофагостомозе свиней (G.H. Rohrbacher et al., 1967), нематодозах собак (C. Ozcan, 1967), нематодозах птиц (K. Enigk, A. Dey-Hazra, 1968).

Левамизол применяют на разных видах животных разными способами: крупному рогатому скоту назначают в дозе 7,5 мг/кг с кормом и в форме раствора подкожно, а также наочно; овцам в дозе 7,5 мг/кг в форме суспензии и подкожно в форме раствора; свиньям в дозе 7,5 мг/кг в форме инъекций и с кормом; птице в дозе 25 мг/кг с питьевой водой. При повышении дозы возможны осложнения в виде саливации, брадикардии, мышечного тремора. Левамизол гидрохлорид, оказывая губительное действие на взрослых и личинок нематод, не влияет на яйца и гипобиотические личинки (W.C. Campbell, R.S. Rew, 1986). По данным этих авторов препарат губителен у свиней против *Ascaris suum*, *Hyostrogylus rubidis*, *Oesophagostomum spp.*, *Strongyloides ransomi*, *Macrocanthorinchus hirudinaceus*. Слабое действие оказывает препарат на *Trichuris suis*. У птицы левамизол эффективен против

имагинальных и неполовозрелых аскаридий, капиллярий и гетеракидов. В противоположность животным и, особенно, для лошадей и плотоядных, птица хорошо переносит препарат.

Левамизол, кроме холинэргического действия, ингибирует активность фумарат редуктазы и нарушает гликолиз и обмен веществ гельминта, вызывая их паралич и гибель (M. J. Sarpe, 1980).

Терапевтический индекс левамизола невысок, особенно, у лошадей (M.J. Clarkson, M.K. Veg, 1970), собак и кошек и, поэтому левамизол применяется для лечения жвачных животных, свиней и птицы. Левамизол обладает антихолинэстеразной активностью и в связи с этим не рекомендуется его применять одновременно с фосфорорганическими препаратами.

Левамизол стимулирует иммунную систему млекопитающих за счет клеточного иммунитета (S. Olusi et al., 1979).

В последние годы левамизол гидрохлорид выпускают многие страны под различными названиями и в разных лекарственных формах.

**Острая токсичность.** Экспериментальные исследования на лабораторных животных, а также овцах, козах и крупном рогатом скоте показали, что левамизол безопасен в применении.

Для белых мышей  $LD_{50}$  левамизола при введении в желудок равна 210, а для белых крыс при этом же способе введения 480 мг/кг (D. Thienpont et al., 1966). По данным M.H. Fischer (1986)  $LD_{50}$  левамизола при внутривенном введении белым мышам равна 22, а белым крысам 24 мг/кг, а при подкожном введении белым мышам 84 и белым крысам 130 мг/кг.

Левамизол для овец безопасен при повышении терапевтической дозы до 60 мг/кг (J.K. Walley, 1966; B.A. Forsyth, 1968; J.R. Philip, D.K. Shone, 1967). Случайные смерти могут иметь место при увеличении дозы левамизола до 75–80 мг/кг, особенно, у животных при общем плохом состоянии, но летальная доза выше 105 мг/кг.

Дозы 13,5–20 мг/кг были назначены сотням и тысячам животных. Осложнения бывают редко, причем они слабы и проходящи. В их число входят: трясение головой, облизывание губ, слюнотечение и легкое мышечное дрожание, особенно, головы и шеи. При одновременном лечении против фасциолеза никаких токсических реакций не отмечали, также как и при лечении кокцидиоза, бактериальных инфекций и псороптоза. При очень высоких дозах осложнения увеличиваются. У тяжело пораженных животных наблюдают дрожание мышц, сильную атаксию, нерв-

ную раздражительность, частое мочеиспускание и дефекацию, учащение дыхания, одышку и даже конвульсии.

При повышении дозы препарата симптомы отравления наступают быстро, обычно через 5–15 мин после введения левамизола, достигая максимума проявления в течение 30 мин. Осложнения обычно постепенно исчезают в течение 1–6 ч. Гибель животных наступает быстро, через 0,5–2 ч и, вероятно, обуславливается остановкой сердца. Ни в одном случае смерть не наступала позже, чем через 24 ч после введения препарата (В.А. Forsyth, 1966).

**Хроническая токсичность.** В опытах на лабораторных животных (белых крысах) установлено, что левамизол в начальной дозе 250 мг/кг с последующей дачей 200 мг/кг ежедневно в течение 5–7 сут не вызывал никаких отрицательных реакций и гистологических изменений в тканях тела. Доза 140 мг/кг при непрерывном введении в течение 120 сут вызывала снижение потребления корма и снижение скорости роста (D. Thienpont et al., 1966).

В опытах на овцах отмечено, что введение препарата в дозе 20 мг/кг каждые 4 недели в течение 7 мес не вызывало повышения токсичности и потерь в массе (J.K. Walley, 1966). Доза 60 мг/кг в течение 5 сут подряд переносилась не всеми животными. Доза 75 мг/кг вызывала тяжелые осложнения у овец (В.А. Forsyth, 1966).

У крупного рогатого скота не отмечено смертельных случаев после введения препарата в дозе 50 мг/кг в день в течение 5 сут подряд. При повышении дозы наблюдали эффект, подобный таковому у овец, но у крупного рогатого скота они были более выраженными.

Легкое возбуждение отмечали у ангорских коз сразу после дачи препарата в дозе по 30 мг/кг каждые две недели в течение 6 месяцев.

М.М. Asif et al. (1995) провели специальный опыт по изучению влияния левамизола в дозе 7,5 мг/кг при пероральной даче на гематологические и биохимические показатели телок в возрасте 1 года. Пробы крови брали у леченых телок через 1, 7, 14 и 21-и сутки после дачи левамизола. Отмечены изменения в количестве моноцитов и в скорости оседания эритроцитов у животных через 1 и 24 ч после введения левамизола.

**Эмбриотоксичность и тератогенное действие.** Опыты по выявлению возможного эмбриотропного действия левамизола проведены на беременных самках белых крыс. Беременным крысам разных групп вводили подкожно левамизол в дозах 7,5 и 22,5

мг/кг (т. е. в терапевтической и 3 раза увеличенной дозах) на каждый день беременности. У препарата не выявлено эмбриотоксического и тератогенного эффекта. Показатели эмбриональной смертности, постимплантационной гибели эмбрионов и предимплантационной гибели зигот в подопытных группах не отличались от таковых у животных контрольной группы. Отсутствие эмбриотоксического действия подтверждает также средняя масса плодов, которая в подопытных группах была 2475,3 и в контрольной – 2474,6 мг, кранио-каудальные размеры плодов соответственно 3,10 и 3,12 см и плодоточастный коэффициент 21,5 и 21,4. При визуальном осмотре и микроскопическом исследовании внутренних органов плодов на патологию по методу Вильсона не было выявлено тератогенного действия. При микроскопическом исследовании костной системы плодов по методу Даусона установлено, что введение левамизола в период эмбриогенеза не замедляло процесс формирования скелета (J.R. Philip, D.K. Shone, 1967; Э.А. Брагина, 1990).

Таким образом, левамизол в терапевтической (7,5 мг/кг) и в 3 раза увеличенной (22,5 мг/кг) дозах не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действиями.

**Аллергенность и иммунотоксичность.** Аллергизирующие свойства левамизола были изучены Э.А. Брагиной (1990). Опыты проведены на морских свинках методом гистаминного шока. При введении гистамина морским свинкам через 6 ч после введения левамизола в терапевтической дозе 7,5 мг/кг время наступления гистаминного шока равнялось  $19,1 \pm 1,20$ , а через 12 ч –  $18,2 \pm 0,43$  мин, а у контрольных животных соответственно  $19,0 \pm 1,10$  и  $18,4 \pm 0,54$  мин. Разница в показателях животных подопытной и контрольной групп оказалась не существенной. Реакция подопытных и контрольных животных на введение гистамина была одинаковой. У всех морских свинок наблюдали симптомы развития шока: выраженная депрессия, сонливость, беспокойство, учащение дыхания, боковое положение, судороги, одышка и смерть. Следовательно, левамизол не обладает аллергизирующими свойствами.

По данным S. Olusi et al. (1979) левамизол обладает иммуномодулирующим действием при применении в небольших дозах. Препарат повышает клеточный иммунитет.

Об иммуномодулирующих свойствах левамизола сообщали J. Szenfeld et al. (1997). Они применяли левамизол на разных группах свиней в дозе 1,0 мг/кг одно-, дву- и трехкратно с 14-

дневным интервалом. Наилучшие привесы были получены при двукратном применении левамизола.

V.W. Oliveira et al. (1994) использовали иммуномодулирующие свойства левамизола для лечения маститов у коров и повышения удоев молока.

Таким образом, левамизол не обладает аллергизирующим действием и является в небольших дозах иммуномодулятором.

**Мутагенность и канцерогенность.** Изучение отдаленных последствий левамизола проводила Э.А. Брагина (1990), используя для этого метафазный анализ клеток костного мозга (соматические клетки) и микроядерный метод доминантных летальных мутаций (половые клетки). Левамизол вводили белым крысам в дозе 1/2 от ЛД<sub>50</sub>, т. е. 65 мг/кг. Левамизол не вызывал достоверного повышения частоты аберрантных метафаз по сравнению с контролем. Анализ структурных нарушений хромосом показал, что левамизол не вызывал образования одиночных фрагментов.

Левамизол не вызывал мутагенного эффекта в клетках костного мозга. Не было установлено корреляционной зависимости между цитогенетической активностью левамизола и уровнем его содержания в крови. Препарат не влиял на митогенез как в ранние, так и в более поздние сроки после его введения.

Уровень аберрантных метафаз в разные сроки после введения левамизола не изменялся. Микроядерный тест показал ту же закономерность. Процент клеток с микроядрами (ретикулоциты) в опыте и контроле был близким. При фиксации клеток через 8 ч процент клеток с микроядрами составил 1,61 %. При фиксации клеток через 48 ч процент клеток с микроядрами составил 1,63 и в контроле 1,56 %. Через 5, 10 и 15 сут после введения левамизола количество микроядер не отличалось от контроля, что указывает на отсутствие отдаленных последствий действия левамизола на митогенез крыс.

Таким образом, левамизол не проявил цитогенетической активности в двух основных тестах – метафазном анализе клеток костного мозга и микроядерном тесте при исследовании в различные временные периоды и в более поздние сроки после введения препарата.

**Нилверм (тетрамизол)** относится к антигельминтикам с ниже средней токсичностью (Н.В. Демидов, 1982). При введении через рот или парентерально уже через 30 мин его концентрация достигает наивысшего уровня в крови и в течение нескольких часов он выделяется из организма. В терапевтической дозе переносится организмом и не вызывает побочных явлений. Химиоте-



рапевтический индекс нилверма равен 4–5 в зависимости от вида животных. ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок и подкожном введении белым мышам составляет 84 и 210 мг/кг, для белых крыс – 130 и 480 мг/кг, соответственно. У крыс при ежедневной даче препарата в течение 120 сут в дозе 9 и 35 мг/кг подкожно и перорально понижалась поедаемость корма, но при этом не отмечалось изменений показателей крови и мочи.

По степени переносимости нилверма животными на первом месте находится птица, затем овцы, крупный рогатый скот, свиньи и лошади. Из побочных явлений у некоторых индивидуально чувствительных к нилверму животных отмечают саливацию, повышенное слезоотделение, одышку и рвоту. У крупного рогатого скота и, особенно, у лошадей при подкожном введении могут быть отеки на месте инъекции. Лошадям и крупному рогатому скоту парентеральное введение нилверма (кроме левамизола) не рекомендуется.

#### 4.5. Хлорированные углеводороды

Гексахлорпарахлорол и, особенно, **политрем** характеризуются низкой токсичностью, отсутствием резкого специфического вкуса и запаха, что дает возможность применять их наиболее экономичным методом вольного скармливания в смеси с концентрированными кормами.

**Острая токсичность.** Острую токсичность определяли методом пробит-анализа, предложенного Литчфилдом и Уилкоксоном в модификации З. Рота, на белых мышах и белых крысах при введении препарата однократно в желудок. ЛД<sub>50</sub> политрема составила при введении белым мышам 12 г/кг. В большей дозе препарат ввести было невозможно (Т.П. Веселова, М.В. Дорошина, И.А. Архипов, 1983).

Политрем относится к 1У классу малотоксичных веществ согласно ГОСТу 12.1.007–76 (Т.П. Веселова и др., 1990).

Кумулятивные свойства политрема изучали по методу Кога-на и Станкевича на крысах-самцах. Политрем вводили в дозе 1/5 от ЛД<sub>50</sub> (240 мг/кг) до 50%-ной гибели животных, т.е. в течение 47 сут. Коэффициент кумуляции препарата равен 0,94, что соответствует слабой выраженности кумулятивных свойств (Т.П. Веселова, М.В. Дорошина, И.А. Архипов, 1987).

**Влияние на организм животных.** После введения гексахлорпарахлоролола крупному рогатому скоту в дозах 0,5–5 г/кг от-

клонений в общем состоянии животных не отмечали. Не выявлено также изменений в гематологических и биохимических показателях животных. Проведенными патоморфологическими и гистохимическими исследованиями органов установлено, что гексахлорпаракисилол, введенный телятам в дозе 0,5 и 1,0 г/кг не вызывает каких-либо специфических изменений по сравнению с контрольными. Но препарат в дозах, превышающих более, чем в 10 раз терапевтическую у крупного рогатого скота и 20 раз у овец может оказать некоторое токсическое действие, выражающееся в некробиотических изменениях в миокарде, печени и кишечнике. Препарат не влияет в терапевтической дозе на моторную и секреторную функции пищеварительного тракта животных (Т.П. Веселова и др., 1987).

**Эмбриотоксичность и тератогенное действие.** В опытах на 260 самках крыс при введении гексихола в дозе 900 мг/кг на 1–17-е сут беременности установлено, что масса плодов и их краниокаудальные размеры были на уровне плодов контрольной группы. Плодоплацентарный коэффициент в подопытных и контрольных группах был одинаков и составил 21,9 %. Не установлено ни одного случая уродств или изменений при исследовании внутренних органов по методу Вильсона. При исследовании закладок окостенения плодов по методу Даусона также не было выявлено отклонений. Таким образом, гексихол, введенный в дозе, превышающей терапевтическую в три раза, беременным крысам, не проявил ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия (Т.П. Веселова, 1968).

Подобные исследования, проведенные с политремом, подтвердили данные об отсутствии эмбриотропной активности у данного антигельминтика (Т.П. Веселова и др., 1990).

**Мутагенность.** Мутагенную активность изучали с использованием метода учета нарушений хромосом в клетках костного мозга животных и учета доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках.

Политрем вводили белым мышам и белым крысам в субтоксической дозе (1/2 ЛД<sub>50</sub> – 6000 мг/кг) за 6, 24 и 48 ч до убоя животных. Политрем не вызвал нарушений в структуре и числе хромосом в клетках костного мозга мышей.

Влияние политрема в дозе 1000 мг/кг на зародышевые клетки самцов и самок изучали на белых мышах в период сперматогенеза. Политрем не проявил эффекта на всех стадиях сперматогенеза. Процент постимплантационной гибели эмбрионов приближался к показателю контроля (Т.П. Веселова и др., 1990).

**Иммунотоксичность.** Политрем в дозе 0,2 г/кг в опытах на овцах оказал иммуносупрессивное действие в течение 20 сут после введения. Отмечена супрессия Т и В- лимфоцитов, макрофагов, циркулирующих иммунных комплексов. По другим данным куприхол, действующим веществом которого является также гексахлорпарахлорил, не обладает иммунотоксическим действием (О.И. Мамыкова, Н.П. Салтанова, 1991).

Учитывая то, что препарат применяется при фасциозе и других трематодозах в зимний период, а заражение происходит на пастбище, считаем, что препарат не окажет влияния на повторное заражение животных трематодами. Вакцинация же животных против инфекционных болезней проводится технологически осенью или весной, т. е. в другое время.

**Аллергенная активность гексахлорпарахлорила.** Изучена на кроликах и морских свинках методами офтальморезакции и гистаминового шока. Препарат был применен в дозе 0,5 г/кг, а гистамин в дозе 1–5 мг/кг. Установлено, что антигельминтик не обладает аллергенной активностью. Данные исследования были повторены с политремом (доза 0,2 г/кг) с подтверждением отсутствия у препарата аллергенной активности (Т.П. Веселова и др., 1990).

#### 4.6. Салициланилиды

**Фенасал. Острая токсичность.** Фармако-токсикологические свойства фенасала изучала М.В. Дорошина (1966). Ею установлены параметры острой токсичности фенасала по Литчфилду и Уилкоксоу при пероральном введении белым мышам (в г/кг): ЛД<sub>0</sub> = 10,5; ЛД<sub>16</sub> = 12,5; ЛД<sub>50</sub> = 13,5 (12,85÷14,17); ЛД<sub>84</sub> = 14,5; ЛД<sub>100</sub> = 17,5.

По данным G. Hecht, C. Gloxhuber (1960) ЛД<sub>50</sub> йомезана для крыс при введении в желудок равна 2,75–5,0 г/кг, для собак – 0,25, кроликов – 4,0 г/кг. Химиотерапевтический индекс йомезана равен 25 (Д.Г. Баяндина, 1963).

При внутрибрюшинном введении ЛД<sub>50</sub> фенасала для белых мышей была равной 0,9 г/кг. Таким образом, препарат при пероральном введении в 15 раз менее токсичен, чем при внутрибрюшинном, что говорит о плохой всасываемости препарата в кишечнике. В связи с этим фенасал применяется перорально, так как в этом случае исключительно безопасен.

При испытании фенасала на овцах М.В. Дорошиной (1968) установлено, что фенасал в дозах 1,25; 1,5 и 5 г/кг не вызывает каких-либо отклонений в общем состоянии животных, а в дозе 7,5 и 10 г/кг на вторые сутки вызывает слабительное действие в течение трех суток. Других отклонений у овец, получавших фенасал в этой дозе, не отмечали.

**Кумулятивное действие.** Q. Necht, C. Qlohuber (1960) при пероральном введении лабораторным животным фенасала не отмечали его кумулятивного действия. В опытах на кроликах (0,1 г/кг в течение 11 суток), собаках (0,1 г/кг в течение 84 и 96 сут) и кошках (0,1 г/кг в течение 12 сут) переносимость препарата была удовлетворительной, анализы мочи и крови животных были в пределах нормы. Среди крыс, получавших фенасал в дозе 1 г/кг в течение 30 сут отмечали только гибель одной крысы, при вскрытии которой изменений внутренних органов не было, а при гистологическом изучении в печени отмечено ожирение и незначительная атрофия печеночных клеток.

Х.И. Сейфулла (1964) сообщал, что при введении растущим крысам в течение 10 сут фенасала в дозах 0,165; 0,33 и 0,66 г/кг задержки веса и изменений в общем состоянии животных не отмечали. Не наблюдали также изменений морфологического состава крови.

М.В. Дорошина (1968) в опытах, проведенных на ягнятах (3–7-месячного возраста), с введением фенасала в дозе 1 г/кг установила хорошую переносимость животными при повторных (в течение 5–7 сут) введениях.

**Влияние на организм овец.** Изучение влияния на организм овец фенасала в терапевтической и повышенной дозах проводила М.В. Дорошина (1968). Опыты свидетельствовали о нетоксичности для животных терапевтической (0,1–0,25 г/кг) и в 40 раз увеличенной (10 г/кг) дозы. Не отмечено каких-либо изменений в клинических показателях, морфологическом составе крови и составе мочи. Таким образом, установлена нетоксичность фенасала для овец, что более демонстративно может быть подтверждено его химиотерапевтическим индексом, который равен 50. Следует отметить, что указанная величина химиотерапевтического индекса фенасала может быть значительно больше, так как доза 10 г/кг – не максимально, а минимально переносимая, вызывающая только первичные признаки интоксикации в виде слабительного действия. О низкой токсичности фенасала сообщали также Н.В. Гриненко (1964), Н.Е. Ковалев (1966), Б.А. Астафьев, Л.С. Яроцкий, М.Н. Лебедева (1989) и др. Кроме того, при введении овцам

фенасала на фоне "сахарной нагрузки" установлено, что этот антигельминтик в терапевтической дозе не вызывает существенного нарушения гликогенообразующей функции печени.

**Всасывание и выделение.** М.В. Дорошина (1967) на овцах количественным методом (спектрофотометрическим) определяла содержание фенасала в сыворотке крови и фекалиях. При введении овцам фенасала в дозах 0,25 и 1,25 г/кг установлено, что препарат в дозе 0,25 г/кг практически не всасывается в кровь; в дозе 1,25 г/кг частично всасывается, максимально находясь в крови в течение 2–3 сут в количестве 13,7 мкг/мл. Выделяется фенасал у овец с фекалиями в основном на вторые и третьи сутки. Причем, наибольшие количества выделенного препарата определяются в фекалиях на вторые сутки при введении дозы 0,25 г/кг. Практически не определяется препарат в фекалиях на пятые сутки.

Изучение влияния фенасала на центральную нервную систему овец показало, что препарат в максимально терапевтической – 0,25 г/кг и повышенной – 0,5 г/кг дозах не изменяет латентного периода жвачного рефлекса у мелкого рогатого скота. Некоторое угнетение центральной нервной системы, выражающееся в незначительном удлинении (1,3–1,5 раза в сравнении с исходными величинами) латентного периода жвачного рефлекса, препарат вызывает в увеличенной дозе – 1,25 г/кг (М.В. Дорошина, 1968).

При введении фенасала в дозах 0,25; 0,5 и 1,5 г/кг овцам и 0,25 и 2 г/кг кроликам не выявлено какого-либо влияния на моторную функцию пищеварительного тракта. Фенасал, введенный овцам в дозе 0,25 г/кг не оказывает какого-либо влияния на содержание ферментов в кишечнике; в дозе 0,5 г/кг вызывает небольшое (в два раза) и кратковременное (в течение 2 суток) увеличение как фосфатазы, так и энтерокиназы в фекалиях, содержанием и соскобах слизистой оболочки кишечника.

**Эмбриотоксичность и мутагенное действие.** По данным М.Н. Лебедевой (1987) фенасал не обладает эмбриолетальным, тератогенным эффектами и не вызывает торможения прироста массы тела плода в пренатальный период жизни. Органомишеневый терапевтический индекс по этому показателю превышает 20. Фенасал не оказывает каких-либо признаков токсического действия на сперматогенез и оогенез.

У фенасала не выявлен мутагенный эффект при изучении М.Н. Лебедевой (1987) на половых клетках крыс и мышей в тесте доминантных летальных мутаций. Фенасал обладает очень слабой способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции достигает 8. Препарат по данным Института медицинской паразитоло-

гии и тропической медицины им. Марциновского относится к IV классу токсической опасности. Фенасал при ежедневном в течение 4 недель применении даже в суточной дозе 1000 мг/кг не оказывает летального эффекта, вызывая лишь небольшое торможение пренатального роста животных. Отношение этой условной максимальной нелетальной дозы фенасала для человека составляет 20.

**Занил** является малотоксичным препаратом, быстро выделяется из организма. Занил наименее токсичен из всех фасциолюцидов и может быть применен без какой-либо предварительной диеты, безопасен для беременных животных (Н.В. Демидов, 1982). ЛД<sub>50</sub> для белых мышей орально равна 1000 мг/кг.

**Рафоксанид** сравнительно малотоксичный антигельминтик. В терапевтической дозе легко переносится животными. ЛД<sub>50</sub> для мышей при введении через рот – 232, внутривентриально – 105, для крыс при оральном введении – 2300, внутривентриально – 1870 мг/кг. Доза в 3 раза превышающая терапевтическую не вызывает вредного влияния на организм беременных животных (Н.В. Демидов, 1982). У овец, получавших высокие дозы препарата (100–700 мг/кг) отмечают профузный понос, при дозе более 300 мг/кг – цирроз печени и слепоту. Препарат не раздражает кожу, умеренно раздражает конъюнктиву. Химиотерапевтический индекс равен 6–12.

Дисалан – аналог рафоксанида. Среднетоксичен для животных. ЛД<sub>50</sub> орально белым мышам 200 мг/кг. При оральном введении овцам доз 10, 50, 100, 150 мг/кг видимых отклонений от нормы не обнаружено. Доза 200 мг/кг вызывает угнетение, размягчение фекалий в течение 2 сут, в крови незначительный лейкоцитоз (1–1,5 тыс.), эритропения (0,5–1 млн.), снижение гемоглобина на 6–9 %. В дозе 450 мг/кг не отмечают изменений в активности холинэстеразы, общего белка, мочевины в сыворотке крови. Химиотерапевтический индекс равен 20. Препарат хорошо переносится в рекомендуемых дозах слабыми, истощенными или беременными животными. Препарат, обладая высокой антигельминтной эффективностью, снижает функциональную деятельность органов пищеварения в течение 10–20 сут после введения. Дисалан и дисалар в высшей терапевтической дозе оказывают некоторое угнетение антитоксической функции печени. Гексеналовый сон у подопытных животных, которым вводили дисалан, длился 51,6±6 мин (в контроле 28,8±6,4; P < 0,04). Дисалар в дозе 7,5 мг/кг вызывал удлинение гексеналового сна до 46,2±5,1 мин (в контроле 31,4±2,9 мин) (А.С. Пушкарев, 1998).

По данным фирмы МСД (США) – производителя рафоксанида, ЛД<sub>50</sub> препарата при введении в желудок белым мышам и белым крысам составляет соответственно 232 и 2300 мг/кг. При внутривентральном введении ЛД<sub>50</sub> рафоксанида равна для белых мышей 105 мг/кг и для белых крыс 1770 мг/кг. Рафоксанид не обладает раздражающим и тератогенным свойствами. При введении крысам рафоксанида в дозе 20 мг/кг/сут с 7 по 16-е сут беременности не отмечено отрицательного влияния препарата. В опытах на овцах рафоксанид переносился в 5-кратной терапевтической дозе.

J. Guilhon, M. Graber (1971) изучали токсичность рафоксанида при даче овцам в дозе от 20 до 700 мг/кг. У 15 молодых овец, получавших препарат в дозе 70–700 мг/кг, отмечали угнетение и профузный понос, а после дачи рафоксанида в дозе 500 мг/кг одна овца пала. Препарат в дозе 300 мг/кг вызывал гибель овец, у которых отмечали цирроз печени, а у некоторых животных наблюдали слепоту. Токсичной для организма овец была доза препарата, равная 150 мг/кг, т. е. в 15–20 раз увеличенная терапевтическая доза.

В опытах J. Armour, J. Corba (1973), проведенных на большом поголовье животных, применение рафоксанида в терапевтической дозе оказалось безопасным для организма овец и не снижало их продуктивность и воспроизводительную способность.

И.А. Архиповым (1976) отмечено, что после дегельминтизации овец рафоксанидом при фасциолезе прирост массы тела, молочность овцематок и убойный выход валухов несколько повышались по сравнению с показателями нелеченых овец. Рафоксанид хорошо переносился животными и не оказывал отрицательного влияния на организм и продуктивность овец. Применение ранида в период случного сезона и в последующие месяцы суягности не оказывало влияния на течение суягности, окот овцематок и не снижало выход приплода. Освобождение овец от фасциол способствовало улучшению качества шерсти за счет снижения процента дефектной шерсти, уменьшения доли шерсти низших сортов. Однако по настригу шерсти животные после лечения рафоксанидом не отличались существенно от овец контрольной группы.

Хорошая переносимость рафоксанида отечественного (дисалана) отмечена также Л.П. Хитенковой, В.Б. Писковым, В.Ш. Полуэктовым (1978).

По данным фирмы МСД (США) препарат не рекомендуют применять лактирующим животным, молоко которых используется человеком, а также для приготовления сыров.

**Клозантел.** Острая, подострая и хроническая токсичность, изученная на лабораторных животных показывает, что клозантел является хорошо переносимым веществом.

**Острая токсичность.** Острая оральная ЛД<sub>50</sub> для мышей составляет 331 мг/кг у самцов и 453 мг/кг у самок, для крыс – 342 мг/кг у самцов и 262 мг/кг у самок. При внутримышечном введении ЛД<sub>50</sub> для мышей – 56,8 мг/кг, для крыс – 35,9 и 28,4 мг/кг у самцов и самок соответственно. Перед гибелью отмечены гипотония, атаксия и диспноэ. После внутримышечного введения клозантела первая гибель овец и скота отмечена соответственно от 40 и 35 мг/кг. Оральные передозировки лучше переносятся: не было гибели скота от 82,5 мг/кг и одна из двух овец погибла от 70 мг/кг (Н. Cauteren et al., 1985). Признаки отравления у овец и скота -анорексия, затрудненное дыхание, общая слабость, ухудшение зрения или слепота, проходящая примерно через неделю (Toxicol. evaluation, 1991).

**Подострая токсичность.** Крысам клозантел давали с кормом в дозе 2, 5, 10 и 40 мг/кг в течение 3 мес. Смертность, клинические симптомы, масса тела и поедание пищи не изменились. Гематологические и серологические исследования и анализ мочи не обнаружили изменений. Вскрытие не выявило патологии, кроме увеличения придатков семенников у самцов крыс в средних и высоких дозах. Гистология показала незначительную жировую дистрофию печени в группе 40 мг/100 г корма, в придатках семенников сперматическая гранулема с круглоклеточной инфильтрацией, отек и фиброз у 8 из 10 крыс при дозе 40 мг/100 г корма и у 1 из 10 при 10 мг/100 г корма. Все другие органы и ткани во всех группах соответствовали контролю (Н. Cauteren et al., 1985).

Клозантел вводили белым крысам породы Вистар обоего пола ежедневно подкожно в дозах 6,25; 12,5 и 25,0 мг/кг (самцы и самки) и 50 мг/кг (самки) в течение 15 сут. От доз 25 и 50 мг/кг гибель наблюдали после 2 или 1-й инъекции соответственно. Доза 6,25 мг/кг вызывала гибель на 13 и 14-е сут у самцов и самок (S. Traibolic, D. Zivanov, 1991).

Собакам (24 головы) задавали клозантел в дозах 0, 2,5, 10 и 40 мг/кг ежедневно. Все животные пережили трехмесячный эксперимент. Клинические параметры остались неизменными. Масса тела увеличивалась аналогично контролю. Сердечно-



сосудистые, гематологические, серологические исследования и анализ мочи дали нормальную оценку. Вскрытие не обнаружило патологии во всех органах (H. Cauteren et al., 1985).

Овцам клозантел вводили орально по 10 и 40 мг/кг и внутримышечно по 5 и 20 мг/кг ежедневно. Не было отмечено смертности, связанной с препаратом или дозировкой. От оральной дозы 40 мг/кг наблюдали саливацию и диарею в течение соответственно 2 и 5 ч. Гематологические и серологические показатели были нормальными во всех группах. Гистологически выявлено несколько миозитов в месте внутримышечного введения и местная дегенерация зародышевого эпителия семенников у нескольких баранов от дозы 20 мг/кг внутримышечно и 40 мг/кг орально (H. Cauteren et al., 1985).

**Хроническая токсичность.** Четыре группы белых мышей (по 50 самцов и самок) получали корм, содержащий 0, 25, 100, 400 мг/кг корма клозантела (эквивалентно 0, 5, 20 и 80 мг/кг массы тела) ежедневно в течение 18 мес. Четыре группы крыс породы Вистар (по 50 самцов и самок) получали корм с клозантелом в дозе 0, 25, 100 и 400 мг/кг корма (эквивалентно 0, 2,5, 10 и 40 мг/кг массы тела) ежедневно в течение 24 мес. Проводили ежедневные исследования физических показателей и смертности, а также вскрытие всех животных. Не выявлено влияния на здоровье, поведение и макропатологию. Препарат не оказывает выраженного эффекта на смертность, от дозы 40 мг/кг массы тела небольшое увеличение смертности у самок. Вскрытие обнаружило увеличение случаев сперматической гранулемы у самцов от доз 10 и 40 мг/кг массы тела в сутки (Toxicol. evaluation, 1991).

**Репродуктивные данные.** У крыс клозантел не изменяет плодовитости самок. Самцы показали сравнимые с контролем данные в дозе 2,5 и 10 мг/кг. При дозе 40 мг/кг замечено некоторое уменьшение плодовитости самцов. При изучении трех поколений крыс выяснили, что плодовитость самцов снизилась от дозы 40 мг/кг во 2 и 3-й генерациях. Гистологически этот эффект коррелирует с увеличением случаев сперматической гранулемы от 40 мг/кг. От дозы 10 мг/кг во 2-й генерации отмечен только 1 самец со сперматической гранулемой. Другие показатели плодовитости, тератогенности и пери- и постнатального развития одинаковы у контрольных и опытных крыс (H. Cauteren et al., 1985).

Первое изучение провели на быках, исследуя сперму дважды в неделю 2 месяца после одного введения препарата, не обнаружили отклонений в объеме спермы, концентрации и движении спермиев, проценте мертвых спермиев, морфологии клеток и

смертности после размораживания. Последующее изучение на быках более высоких доз 5 мг/кг и после трех инъекций клозантела с 8-недельными интервалами также демонстрировало, что качество спермы не изменилось. На баранах пробы спермы до, во время и после лечения (орально 20 мг/кг трижды с 8-недельным интервалом) остались нормальными по объему, плотности, pH, проценту живых, мертвых и аномальных спермиев. Дальнейшее изучение на баранах дозы трижды по 15 мг/кг с интервалом 30 и 23 дня подтверждает эти результаты, гистологическое исследование через 20 суток после последней дозы не обнаружило изменений (H. Cauteren et al., 1985).

Лечение 342 коров, зараженных *Fasciola spp.*, клозантелом в дозе 2,5 мг/кг внутримышечно показало улучшение состояния, восстановление приростов, молочной продуктивности и плодовитости (G. Masntretta, R. Pera, 1981). Не отмечено влияния на плодовитость при лечении клозантелом в дозе 10 мг/кг 163 лошадей, зараженных *F. hepatica*, (K.L.A. Fischer, 1982).

У крыс и кроликов клозантел не вызвал эмбриотоксического или тератогенного эффектов. Не было доказано отрицательного влияния у самок и их потомства. Размер помета, количество выживших крыс и привесы были сходны между группами (H. Cauteren et al., 1985). Овцам, зараженным *F. hepatica* и *Dicrocoelium dendriticum*, вводили клозантел за 6 недель до ягнения. Ягнята от леченых животных были каждый на 200 г тяжелее при рождении и на 1,5 кг тяжелее в 2-месячном возрасте, чем у нелеченого контроля (M. Sankonic, M. Rozman et al., 1986).

В крупномасштабном опыте использовали 274 овцы, оценивали плодовитость, эмбриотоксичность и тератогенность отдельных доз (20 или 40 мг/кг) орально на 11, 17 или 23-и сут после первого введения. Клозантел не влиял на сроки беременности, эмбриотоксический и тератогенный эффекты отсутствовали, распределение перинатальной смертности равно у контрольной и опытных групп (H. Cauteren et al., 1985).

**Мутагенность.** При диапазоне доз от 1 до 2000 мкг на чашку не было обнаружено увеличения числа реверсий (Эймс-тест) на 6 штаммах *Salm. typhimurium* (TA1530, TA-1535, A-1538, TA-98 и 7-100) с или без метаболической активации. Клозантел в 10–50 ppm не вызывает генотоксических мутаций у *Drosophila melanogaster* в связанном с полом рецессивном летальном тесте *in vivo*. Репликация ДНК, выполненная с культурой гепатоцитов крыс в дозах 0,3–100 мкг/мл дала отрицательные результаты (Toxicol. evaluation, 1991). В тесте с *D. melanogaster* в сравнении с

контролем, не было замечено доминантных летальных мутаций, вызванных клонантелом, ни в женских половых клетках, ни в различных стадиях мужских половых клеток (Н. Cauteren et al., 1985).

**Канцерогенность.** У мышей и крыс смертность и клинические наблюдения, частота возникновения опухолей сходны между группами, кроме небольшого увеличения смертности самок крыс от дозы 400 ppm и увеличения случаев сперматической гранулемы у самцов крыс от доз 100 и 400 ppm (Н. Cauteren et al., 1985).

**Переносимость на продуктивных животных.** В опытах на овцах, козах и крупном рогатом скоте не отмечено существенных побочных эффектов. От увеличенных парентеральных доз может наблюдаться временное припухание в месте инъекции. После оральной дозы у некоторых овец замечен проходящий кашель в течение нескольких минут после введения (Н. Cauteren et al., 1985). Хотя большое количество исследований демонстрирует, что клонантел в рекомендуемых дозах не вызывает побочных эффектов, некоторые тесты показывают, что могут проявляться различные симптомы во время или после лечения: проходящая диарея или потеря аппетита (у пяти и трех лошадей соответственно из 163 животных, получивших дозу 10 мг/кг); легкая проходящая хромота конечности в месте инъекции (у овец, леченных внутримышечно дозой 15 мг/кг) (В.Е. Stromberg, J.C. Schlotthauer et al., 1985; К.Л.А. Fischer, 1982).

**Другие эффекты.** Крупному рогатому скоту, естественно зараженному желудочно-кишечными нематодами, индивидуально орально задавали клонантел в дозах от 10 до 25 мг/кг. Препарат не влиял на клетки крови и ферменты (А.Ж. Costa, U.F. Rocha et al., 1986). Овцы и крупный рогатый скот, леченные клонантелом, не проявили побочных эффектов и статистически значимых изменений параметров крови (Н. Gonzalez, J. Plaza et al., 1983).

А.М. Галлиулина (1998) изучала гематологические показатели овец после дегельминтизации фасковермом. Опытной группе ввели препарат по 5 мг/кг, параллельно поставили контроль зараженный и незараженный. В течение 30 сут проводили клинические и гематологические исследования. Отклонений в клинической картине не было. На 2-е сут не наблюдали изменений гематологической картины крови, отмечено увеличение общего белка крови у леченых животных. На 11-е сут отмечено четкое снижение количества эритроцитов, гемоглобина и увеличение лейкоцитов (эозинофилия до 15 %). Через 30 сут изменения в гематоло-

гической картине крови приближались к уровню контроля. Отмечена 100%-ная антигельминтная активность.

**Токсичность для людей.** 14 пациентов лечили однократным введением клозантела (5 мг/кг) против *Ancylostoma duodenale*. Препарат переносился хорошо, но была получена плохая эффективность. В другом исследовании 13 пациентов лечили однократной дозой (6 человек по 5 мг/кг, 3 – по 7,5 и 4 – по 10 мг/кг). Отмечены побочные эффекты в виде диареи, сонливости и дальтонизма. Однократная оральная доза 2,5 мг/кг клозантела у 5 пациентов и однократная подкожная инъекция 2,5 мг/кг 1 пациенту были введены против *F. hepatica*. При подкожной инъекции наблюдались тахикардия, потливость, металлический привкус во рту, учащение дефекации, покраснение кожи, нервозность, стресс, возбуждение; при 1 из оральных введений замечены тошнота и рвота. Гематологические тесты (гематокрит, лейкограмма, время свертывания крови), биохимические тесты и анализ мочи были проведены до и через 7 сут после лечения, результаты остались неизменными (Toxicol. evaluation, 1991).

#### 4.7. Бисанилиды

Диамфенетид из класса бисанилидов – малотоксичный антигельминтик. Дозы 100–1000 мг/кг не вызывали у овец побочных реакций. От дозы 500 мг/кг отмечали явления нефроза и жировой дистрофии в почках. ЛД<sub>50</sub> для мышей при внутрибрюшинном введении составляет 6300 мг/кг. При введении через рот в дозе 20000 мг/кг препарат не вызывает кумулятивного, аллергенного действий; в дозе 150 мг/кг не оказывает гонадотоксического действия, не изменяет продолжительности стадий эстрального цикла, оплодотворяемости и течения беременности. Пороговая токсическая доза для овец равна 1500 мг/кг. Терапевтический индекс равен 10. В терапевтической и повышенной дозах не влияет на работу сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта (А.И. Вишняускас и др., 1974; А.П. Олейник, 1985).

#### 4.8. Дифенилсульфиды

Фармако-токсикологические свойства битионола были подробно изучены М.В. Дорошиной (1967, 1968). Ею установлены параметры токсичности (в г/кг): для белых мышей при введении в желудок - ЛД<sub>0</sub> - 0,66, ЛД<sub>50</sub> - 1,05 (0,95÷1,15), ЛД<sub>100</sub> - 1,68 и при

внутрибрюшинном – ЛД<sub>0</sub> – 0,53, ЛД<sub>50</sub> – 0,81 (0,72÷0,89), ЛД<sub>100</sub> – 1,23; для овец при пероральном введении – ЛД<sub>0</sub> – 0,46, ЛД<sub>50</sub> – 0,85 (0,95÷1,15), ЛД<sub>100</sub> – 1,53. Битионол в терапевтической дозе (0,1 г/кг) не токсичен для овец. Максимально переносимой дозой является 0,75 г/кг, а токсичной дозой - 1 г/кг. Препарат в рекомендованной дозе тормозит условно рефлекторную деятельность центральной нервной системы в виде удлинения (в 2–3 раза) латентного периода жвачного рефлекса, а в 7,5 раза увеличенной дозе вызывает удлинение этого периода в 4,5–20 раз. Битионол обладает холиномиметическим действием, вызывая брадикардию и усиление моторной функции пищеварительного тракта, по силе зависимых от величины доз. Препарат в терапевтической дозе вызывает увеличение в 2 раза моторики пищеварительного тракта.

#### 4.9. Изоквинолины

Празиквантел имеет различный уровень токсичности на разных видах животных. При введении в желудок белым мышам ЛД<sub>50</sub> его составила 2454 мг/кг, а белым крысам 2976 мг/кг (Н. Frohberg, 1982, табл. 4.5).

##### 4.5. Показатели острой токсичности (ЛД<sub>50</sub>) празиквантела на разных видах животных

Вид животных	Способ введения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
Белые мыши	в желудок	2454
	подкожно	7268
	внутримышечно	>2000
Белые крысы	в желудок	2976
	подкожно	>16000
	внутримышечно	>1000
	внутрибрюшинно	796
Кролики	через рот	1000
Собаки	через рот	>200

Н. Frohberg, M. Schulze-Schencking (1984), Н. Frohberg, (1989) изучали подострую токсичность празиквантела на белых крысах обоего пола. При введении препарата ежедневно в течение 4 недель в дозах 0; 30; 100; 300 и 1000 мг/кг не установлено измене-

ний в органах и тканях животных после их убоя при макроскопических и гистологических исследованиях. При изучении субхронической токсичности празиквантела путем ежедневной дачи собакам препарата в дозе 0; 20; 60 и 180 мг/кг не отмечено изменений у животных. Также не выявили отклонений у собак после дачи препарата в этих дозах в течение 13 недель.

Празиквантел не обладает эмбриотоксическим и тератогенным свойствами в опытах на крысах и кроликах, за исключением проявления саливации и диареи у отдельных беременных животных. При даче празиквантела в дозах 30; 100 и 300 мг/кг в период до оплодотворения, в период беременности и после родов не отмечали отрицательного действия препарата (Н. Frohberg, М. Schulze, 1984).

По данным P.G. Kramers et al. (1991) празиквантел не обладает генотоксичностью. Препарат не снижает репродуктивную способность самок, не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действиями. При даче празиквантела в дозе 300 мг/кг собакам в период щенности не отмечено пре- и постнатальной токсичности.

При изучении канцерогенного действия на крысах в течение 104 сут не отмечали этого свойства у празиквантела (Н. Frohberg, 1982).

Следует отметить, что празиквантел применяют в медицинской практике в США, РФ и многих других странах.

Празиквантел также используют в форме инъекционного раствора с содержанием 5,68 % ДВ. При этом эффективность его в форме инъекционного раствора и таблеток одинаковая. Препарат выделяется с фекалиями, создавая высокую концентрацию в кишечнике. Празиквантел хорошо переносится животными, удобен в применении, о чем указывали F.L. Anderson et al. (1978), Н. Thomas, R. Gonnert (1978) и др.

Празиквантел - малотоксичный препарат (терапевтический индекс равен 40), не обладает эмбриотропным и мутагенным свойствами, не влияет на постнатальное развитие (М.В. Дорошина, 1983; Р. Andrews, 1976; Н. Frohberg, 1982).

Проведенные исследования репродукционной токсичности показали, что препарат не понижает репродукционную способность, не обладает эмбриотоксичностью и тератогенностью. Применение празиквантела в дозе 300 мг/кг в день беременным собакам не показало пренатальной и постнатальной токсичности, при этом препарат применяли на 15–21-е сут беременности. Из этого были сделаны выводы, что применение препарата возмож-

но при беременности собак, а также потенциально и овец (ЕМЕА, 1996).

#### **4.10. Бисфенолы**

Нитроксинил является препаратом средней токсичности. ЛД<sub>50</sub> для белых крыс при введении в желудок составляет 170 мг/кг. Подострая токсичность (ЛД<sub>50</sub> при введении через рот в течение 14 сут) равна 87 мг/кг в сутки. Максимально переносимая доза при введении под кожу овцам и телятам – 40 мг/кг. Токсикозы характеризуются атаксией, учащением дыхания. Вредного влияния на половую функцию не оказывает. Многократное введение овцам до случки и после ягнения в дозах от 10 до 34 мг/кг не отражается на общем состоянии маток и ягнят. Вводимый коровам до конца 8-го месяца стельности, также не вызывает никаких отрицательных реакций. Подкожное введение нитроксинила овцы и крупный рогатый скот переносят хорошо, лишь изредка у животных появляются отеки, исчезающие через 24–36 ч (Н.В. Демидов, 1982).

## **Глава 5**

### **Фармакокинетика антигельминтиков и сроки их выделения из организма животных**

#### **5.1. Бензимидазолы**

Албендазол. Фармакокинетика албендазола в организме животных изучена многими учеными. С. J. DiCuollo et al. (1977) албендазол, меченный С, назначали овцам однократно в дозе 16 мг/кг. Максимальное количество албендазола и его метаболитов, равное 3,7 мкг/мл, установлено в плазме крови через 15 ч после введения препарата. 51 % препарата выделяется из организма овец с мочой в течение первых 120 ч. Албендазол сохранялся в незначительном количестве в органах и тканях овец в течение 10 сут, снижаясь до уровня 0,1 мг. Основными метаболитами албендазола были сульфоксид, сульфон и 2-амино сульфон.

По данным С. J. DiCuollo et al. (1977) максимальное количество албендазола и его метаболитов, равное 5,5 мкг/мл, установ-

лено в крови телят через 15 ч после пероральной дачи препарата в дозе 20 мг/кг. 46 % препарата выделяется из организма телят с мочой в течение первых 72 ч. В печени и почках леченых телят препарат обнаруживали через 30 сут после лечения соответственно в количестве 0,4 и 0,3 мг. Однако в мышцах концентрация радиоактивного албендазола снижалась до уровня 0,1 мг через 5 сут после применения препарата.

Как отмечали S. Marriner, J. Bogan (1980), изучение фармакокинетики албендазола необходимо не только для понимания действия препарата, но и более рационального применения с целью повышения его эффективности у однокамерных животных.

S. Marriner, J. Bogan (1980) изучали фармакокинетику албендазола и его основных метаболитов в плазме, жидкости рубца и сычуга овец методом жидкостной хроматографии. Результаты показали, что албендазол быстро метаболизируется до сульфоксида и сульфона, которые играют основную роль в специфической эффективности албендазола против диктиокаул и фасциол. Концентрация албендазола неметаболизированного в плазме крови не превышала 0,05 мкг/мл. При этом его обнаруживали: только в первые 4–8 ч после введения препарата. В жидком содержимом рубца и сычуга обнаруживали в течение 4 сут как неметаболизированный албендазол, так и сульфоксид и сульфен. Наибольшую часть составляет сульфоксид. Через 8, 24, 48 и 96 ч после введения препарата концентрация албендазола в жидком содержимом сычуга овец составила соответственно, в мкг/мл, 6,0; 2,5; 0,2 и 0,01; сульфоксида 16,5; 22,9; 12,3 и 0,7 и сульфена 1,1; 2,3; 4,5 и 0,7. Через 5 сут после введения препарат не обнаруживали в плазме крови и жидком содержимом сычуга овец. Максимальная концентрация сульфоксида обнаруживается в сычуге через 24 ч после введения препарата, что указывает на то, что интервал лечения, равный 24 ч, является наиболее оптимальным при лечении животных.

Опыты, проведенные R. Parish et al. (1977) на овцах, которым вводили албендазол, меченный С, показали, что уже на первые сутки в печени албендазол был в форме сульфоксида и сульфена. На 8-е сутки препарат превращался в 2-амино сульфен. 60–70 % препарата выделялось в течение 72 ч с мочой.

Изучением фармакокинетики албендазола в организме свиней занимались T.Y. Guan et al. (1989). Албендазол в дозе 25 мг/кг задавали 6 свиньям. Концентрацию препарата в плазме крови определяли методом жидкостной хроматографии высокого давления. Неметаболизированный албендазол не обнаруживали.



Через 20 мин после введения обнаруживали метаболиты: сульфоксид и сульфон. Пик концентрации препарата, равный 11,9 мг/мл, был через 10 ч.

При введении телятам албендазола в дозе 7,5 мг/кг R.K. Pritchard et al. (1985) отмечали, что концентрация сульфоксида и сульфона албендазола была максимальной в плазме через 12 ч после лечения и снижалась до уровня 0,005 мг/мл через 40 ч после введения. Этот процесс метаболизма был выше, чем в организме овец. При введении радиоактивного албендазола в дозе 20 мг/кг 47 % препарата выделялось с мочой в течение 7 сут. Сульфоксид, сульфон и 2-амино сульфон составляли 70 % радиоактивного албендазола (R. Parish et al, 1977).

По данным C.J. DiCuollo et al. (1977), S.E. Marriner, J.A. Bogan (1979, 1980), S.E. Marriner, J.A. Bogan (1981), P. Delatour et al. (1986) и других исследователей сроками ожидания для использования мяса животных человеку являются 7 сут для овец и крупного рогатого скота, 5 сут для птицы. Молоко можно использовать через 2 сут после лечения крупного рогатого скота.

R. Parish et al. (1977) в опытах на мышах показали, что 20,5 % албендазола, меченного С, выделяется в течение 72 ч с мочой, причем 76 % препарата выделялось в форме метаболитов.

R.J. Guirik et al. (1981) установили, что 20–29 % албендазола и его метаболитов выделяется из организма крыс и мышей с мочой, а у крупного рогатого скота и овец с мочой выделяется 54–59 % препарата.

P. Delatour (1982) отмечено, что после введения валбазена крупному рогатому скоту в дозе 10 мг/кг и овцам в дозе 5 мг/кг пик сульфоксида в организме овец и крупного рогатого скота наступал соответственно через 5–12 и 12–24 ч. У овец уровень сульфоксида был постоянно выше, чем сульфона. У крупного рогатого скота через 12 ч, наоборот, была выше концентрация сульфона, чем сульфоксида.

B. Penicaut et al. (1983) проводили изучение фармакокинетики и метаболизма албендазола в организме человека и установили, что неметаболизируемый албендазол практически не обнаруживают в крови, так как препарат быстро метаболизируется. Наиболее высокая концентрация сульфоксида албендазола отмечена через 2,4 ч. Период полураспада метаболита равен 8,4 ч. Сульфоксид обнаруживается в организме человека в течение 72 ч. Метаболизм албендазола в организме человека и животных практически совпадает. Биотрансформация албендазола осуществляется за счет гидролиза карбаматов и окисления атома серы.

Опыты по фармакокинетике албендазола в организме крыс проводили Р. Delatour et al. (1984). Албендазол назначали в водной суспензии белым крысам в дозе 10,6 мг/кг. Неметаболизированный албендазол практически не обнаруживался в плазме крови крыс. Препарат быстро метаболизировался до метаболитов: сульфоксида и сульфона. При ежедневном в течение 10 сут введении албендазола в дозе 10,6 мг/кг наибольшей была в плазме концентрация сульфона. Албендазол метаболизируется ферментами печени, которые участвуют в деградации сульфоксида в сульфон при многократных введениях албендазола.

Результаты изучения остаточных количеств албендазола в печени и легких крупного рогатого скота после введения альбакса в терапевтической дозе 7,5 мг/кг по ДВ представлены в таблице 5.1.

**5.1. Концентрация албендазола и его метаболитов (мкг/г) в печени и легких крупного рогатого скота после введения альбакса**

Албендазол или его метаболиты	Время после введения препарата, сут				
	1	5	10	14	21
<i>Печень</i>					
Албендазол	0,05	0	0	0	0
Сульфоксид	4,60±1,14	0,84±0,23	0,13±0,04	0	0
Сульфон	2,45±0,67	0,25±0,08	0,05	0	0
<i>Легкие</i>					
Албендазол	0	0	0	0	0
Сульфоксид	1,64±0,22	0,50±0,10	0,05	0	0
Сульфон	0,65±0,10	0,10±0,03	0,05	0	0

Неизмененный албендазол обнаруживали в следовых количествах только на 1-е сутки после введения альбакса. Через сутки и в последующие сроки препарат обнаруживали в печени, легких в форме метаболитов: сульфоксида и сульфона. Максимальное количество сульфоксида и сульфона регистрировали на первые сутки. Концентрация их составила в печени на 1-е сутки соответственно 4,60±1,14 и 2,45±0,67 мкг/г, на 5-е сутки – 0,84±0,23 и 0,25±0,08 мкг/г.

В небольшом количестве метаболиты находили в печени и легких через 10 сут после введения альбакса. В легких максимальное количество метаболитов находили также на 1 и 5-е сут

после введения препарата. На 14 и 21-е сут после дачи альбакса метаболиты албендазола не обнаруживали в органах и тканях животных. В почках метаболиты албендазола обнаруживали в течение 10 сут, а в сердечной мышце в течение 5 сут. На 14-е сутки метаболитов не находили в почках и сердце (табл. 5.2).

### 5.2. Концентрация албендазола и его метаболитов (мкг/г) в почках и сердце крупного рогатого скота после введения альбакса

Албендазол или его метаболиты	Время после введения препарата, сут				
	1	5	10	14	21
<i>Почки</i>					
Албендазол	0,05	0	0	0	0
Сульфоксид	2,04±0,44	1,02±0,18	0,20±0,05	0	0
Сульфон	1,20±0,18	0,30±0,08	0,05	0	0
<i>Сердце</i>					
Албендазол	0	0	0	0	0
Сульфоксид	0,56±0,16	0,08±0,03	0	0	0
Сульфон	0,45±0,14	0,05	0	0	0

В мышцах и жировой ткани препарат обнаруживали в форме сульфоксида и сульфона на 1 и 5-е сутки после введения альбакса в дозе 7,5 мг/кг (табл. 5.3). В последующие сроки исследований (10, 14 и 21-е сутки) метаболиты албендазола практически не обнаруживали.

### 5.3. Концентрация албендазола и его метаболитов (мкг/г) в мышечной и жировой ткани крупного рогатого скота после введения альбакса

Албендазол или его метаболиты	Время после введения препарата, сут			
	1	5	10	14
<i>Мышцы</i>				
Албендазол	0	0	0	0
Сульфоксид	0,42±0,10	0,12±0,05	0	0
Сульфон	0,36±0,08	0,05	0	0
<i>Жир</i>				
Албендазол	0	0	0	0
Сульфоксид	0,54±0,18	0,18±0,05	0,05	0
Сульфон	0,16±0,06	0,08±0,03	0	0

В крови и молоке крупного рогатого скота максимальная концентрация сульфоксида и сульфона была на первые сутки после введения альбакса (табл. 5.4). На 5-е сутки находили в крови следовые количества сульфоксида (0,05 мкг/г).

Таким образом, молоко леченного альбаксом крупного рогатого скота, рекомендуется использовать для питания через 5 сут после введения препарата, мясо – через 10, а печень, почки, легкие – через 14 сут после лечения.

#### 5.4. Концентрация албендазола и его метаболитов (мкг/г) в крови и молоке крупного рогатого скота после введения альбакса

Албендазол или его ме- таболиты	Время после введения препарата, сут			
	1	5	10	14
<i>Кровь</i>				
Албендазол	0,05	0	0	0
Сульфоксид	0,92±0,22	0,05	0	0
Сульфон	0,46±0,14	0	0	0
<i>Молоко</i>				
Албендазол	0	0	0	0
Сульфоксид	0,85±0,20	0	0	0
Сульфон	0,50±0,15	0	0	0

Таким образом, при введении альбакса крупному рогатому скоту в дозе 7,5 мг/кг албендазол и его метаболиты: сульфоксид и сульфон не обнаруживаются в молоке через 5 сут, в мясе – через 10 и внутренних органах – через 14 сут после лечения. Рекомендуемый срок ожидания для использования в пищу молока составляет 5 сут и мяса – 10 сут после дегельминтизации крупного рогатого скота альбаксом в дозе 7,5 мг/кг по албендазолу.

**Оксибендазол.** При введении через рот сельскохозяйственным животным оксибендазол быстро всасывается из пищеварительного тракта. У овец максимум концентрации в плазме крови достигается к 6 ч после введения. В максимальных концентрациях накапливается в печени и почках. У телят 42 % от введенной дозы экскретируется с мочой. По данным CVMP МДУ в мясе, жире, печени и почках составляет 0,1, в молоке – 0,05 мг/кг (N.F. Baker et al., 1984).

**Мебендазол.** Малая растворимость в воде и органических растворителях влияет на абсорбцию препарата и его поведение в

организме. Препарат практически не всасывается при оральном введении. По данным С.Т. Dollery (1999), ЕМЕА (2001), абсорбция препарата при оральном введении составляет 5–10 % у здорового взрослого человека после введения 1,7 мг мебендазола. При испытании препарата на крысах были получены аналогичные данные.

При применении мебендазола орально взрослому человеку в дозе 1,5 г, в плазме крови обнаруживали мебендазол на уровне менее 5 мг/л (С.Т. Dollery, 1999). У пациентов, больных эхинококкозом и другими паразитарными болезнями после перорального применения мебендазола, пик препарата в плазме крови был выше, чем у здоровых людей, и составлял не менее 500 мг/л (ЕМЕА, 2001). Период полувыведения препарата был одинаков у здоровых и больных людей и составлял от 2,8 до 9 ч (F. Witassek et al., 1981).

Первое превращение мебендазола происходит в стенке печени и как следствие препарат не выводится в исходном виде. Метаболизм препарата у крыс, собак, свиней, а также у других животных практически одинаков, за исключением незначительных различий в пропорциях различных метаболитов.

## 5.2. Ивермектины

С использованием метода А.В. Григорьева и др. (2004) проведены исследования плазмы крови и молока крупного рогатого скота на наличие ивермектина после применения ивермектинсодержащих препаратов. Данные по фармакологической кинетике ивермектина в плазме крови приведены на рис. 5.1.

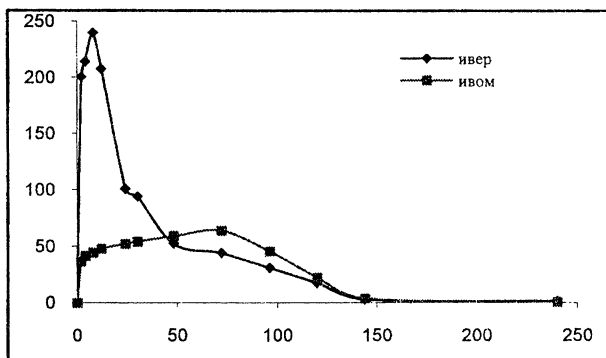


Рис. 5.1. Изменение концентрации ивермектина в плазме крови телят при внутримышечном введении ивермека и ивомека

Анализируя полученные данные, можно отметить, что ивермектин на мицеллярной основе (ивермек) обладает более коротким периодом полувсасывания и полувыведения. Максимальная концентрация ивермектина в плазме наблюдалась через 8 ч после инъекции и составляла 239,64 нг (табл. 5.5).

Ивомек обладает более длительным периодом полувсасывания и полувыведения. Максимальную концентрацию препарата в плазме крови наблюдали через 72 ч (63,97 нг).

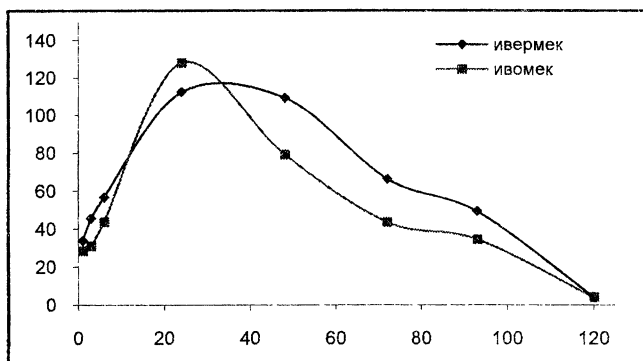
### 5.5. Фармакологические параметры распределения и выведения ивермектина при внутримышечном применении ивермека и ивомека

Параметры	Препарат	
	ивермек	ивомек
D (доза введенного препарата), мкг	250000	250000
C (максимальная концентрация), мкг/мл	0,23964	0,06397
T <sub>1/2</sub> (период полувыведения), ч	18	108
Vd (объем распределения), мл	1043232	3908081
AUC (площадь под кривой), мкг/мл-ч	6,225	9,972
Время достижения максимальной концентрации, ч	8	72
Cl (клиренс), мл-ч	40164	25076

Отличие в кинетических параметрах связано с различиями в структуре лекарственной формы препаратов ивермек и ивомек. Ивермектин в препарате ивермек заключен в мицеллярную основу, что, по-видимому, улучшает его биодоступность по сравнению с аналогичными препаратами на органической основе. Через 48 ч концентрация ивермектина в крови при использовании обоих препаратов выравнивалась и в дальнейшем сохранялась практически на одном уровне.

На рисунке 5.2 и в таблице 5.6 приведены данные по изменению концентрации ивермектина в молоке при использовании препаратов ивермека и ивомека. При определении остаточных

количеств ивермектина в молоке максимальный пик концентрации фиксировался через 24 ч и составлял при использовании ивермека 112,49, а ивомека – 128,04 нг. Через 120 ч концентрация ивермектина в молоке выравнивалась и составила 4,18–4,32 нг, через 240 ч ивермектин в молоке хроматографическим методом не обнаруживали.



**Рис. 5.2.** Изменение концентрации ивермектина в молоке при внутримышечном введении ивермека и ивомека

### 5.6. Фармакологические параметры выведения ивермектина из молока при внутримышечном применении ивермека и ивомека

Параметры	Препарат	
	ивермек	ивомек
D (доза введенного препарата), мкг	250000	250000
C (максимальная концентрация), мкг/мл	0,11249	0,12804
T <sub>1/2</sub> (период полувыведения), ч	72	60
Vd (объем распределения), мл	2001601	1952515
AUC (площадь под кривой), мкг/мл·ч	12,977	11,085
Время достижения максимальной концентрации, ч	24	24
Cl (клиренс), мл·ч	19265	22552

На основе вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Ивермек по сравнению с ивомеком имеет большую константу всасывания, указывающую на его более высокую биодоступность, что, по-видимому, связано с его мицеллярной структурой;

2. Выведение ивермектина с молоком при использовании обеих лекарственных форм не имеет существенных различий;

3. Разработанный метод является достаточно эффективным для выявления ивермектина из продуктов ветеринарного надзора.

### 5.3. Пиперазины

По данным И.Е. Шумакович (1993) через сутки после скармливания курам пиграна – новой лекарственной формы пиперазина гексагидрата в дозе 0,3 г/кг по ДВ отмечали высокое содержание пиперазина в почках, печени, мышцах, легких, а именно  $131,6 \pm 25,8$ ;  $113,5 \pm 18,5$ ;  $57,8 \pm 10,2$  и  $31,6 \pm 2,7$  мг/кг, соответственно. В это же время в желтке яиц уровень содержания препарата был низким и составил  $2,5 \pm 0,7$  мг/кг, в жире обнаружены следы препарата (табл. 5.7).

#### 5.7. Содержание пиперазина гексагидрата в органах и тканях кур после трехкратной обработки пиграном в дозе 0,3 г/кг по ДВ

Органы и ткани кур	Содержание пиперазина гексагидрата, мг/кг			
	время после обработки кур, сут			
	1	3	5	10
Мышцы	$57,8 \pm 10,2$	$2,1 \pm 0,9$	0	0
Печень	$113,5 \pm 18,5$	$25,1 \pm 10,7$	$7,3 \pm 2,5$	0
Сердце	$23,5 \pm 14,9$	$12,5 \pm 8,6$	0	0
Легкие	$31,6 \pm 2,7$	$6,3 \pm 2,7$	Следы	0
Желток яйца	$2,5 \pm 0,7$	Следы	0	0
Почки	$131,6 \pm 25,9$	$60,2 \pm 25,1$	$3,4 \pm 0,9$	0
Жир	Следы	0	0	0
Стенка желудка	$25,6 \pm 10,1$	Следы	0	0
Содержимое желудка	$335,8 \pm 20,5$	Следы	0	0
Стенка тонкой кишки	$75,8 \pm 18,6$	$25,5 \pm 15,2$	Следы	0
Содержимое тонкой кишки	$159,1 \pm 36,2$	$3,3 \pm 1,5$	0	0



Через 3 сут содержание препарата значительно уменьшилось и составило в почках, печени, легких и мышцах соответственно  $60,2 \pm 25,1$ ;  $25,1 \pm 10,7$ ;  $6,3 \pm 2,7$  и  $2,1 \pm 0,9$  мг/кг. В дальнейшем пиперазин обнаруживали только в отдельных органах. Так, через 5 сут незначительное количество препарата отмечено в печени ( $7,3 \pm 2,5$  мг/кг) и почках ( $3,4 \pm 0,9$  мг/кг). Через 10 сут после обработки пиграном пиперазин отсутствовал во всех органах и тканях кур.

Таким образом, определены остаточные количества пиперазина гексагидрата в пробах животной ткани кур через 1, 3, 5 и 10 сут после скармливания пиграна в дозе 0,3 г/кг по ДВ трехкратно с интервалом 24 ч. Полученные результаты могут служить основанием для рекомендаций по определению сроков убоя кур на реализацию не ранее 10 сут после дегельминтизации. Яйцо можно использовать в пищу на 3-и сутки после дегельминтизации кур.

После перорального приема пиперазин адипинат быстро всасывается их пищеварительного тракта. Определенная часть пиперазина подвергается биотрансформации в тканях, а остальной объем введенной дозы (приблизительно от 30 до 40 %) пиперазина в виде основания выделяется из организма вместе с мочой. Основное соединение отмечается в моче уже через 30 мин после перорального введения. Большая часть введенной дозы пиперазина адипината выделяется из организма в течение 1–8 ч, а по истечении 24 ч экскреция препарата вместе с мочой достигает почти 100 %.

#### 5.4. Пиримидины

Результаты изучения остаточных количеств пирантел тартрата в органах и тканях овец после лечения пирителом в дозе 25 мг/кг по ДВ представлены в таблице 5.8 и свидетельствуют о том, что максимальная концентрация пирантел тартрата в органах и тканях овец отмечается в первые 5 сут после введения препарата в терапевтической дозе (Т.С. Новик, Н.Н. Савченко, 1986). Через сутки после введения пиритела овцам максимальное количество пирантел тартрата обнаруживали в печени ( $0,96 \pm 0,12$  мг/кг). Препарат находили во всех органах и тканях овец, получавших препарат. На 5-е сутки после введения пиритела концентрация пирантел тартрата составила в мышечной ткани  $0,17 \pm 0,05$  мг/кг, печени –  $0,29 \pm 0,06$ , сердце –  $0,14 \pm 0,05$ , легких –

0,16±0,05, почках – 0,20±0,06, жировой ткани – 0,05, крови – 0,15±0,04, желчи – 0,20±0,05, стенке сычуга – 0,12±0,04 и фекалиях – 2,85±0,65 мг/кг. В течение последующих суток концентрация препарата в организме овец значительно снижалась и на 7-е сутки не превышала 0,05 мг/кг в мышцах, почках, крови и желчи, а в сердечной мышце, легких, жировой ткани и стенке сычуга вовсе не обнаружили. Концентрация пирантела тартрата через 7 сут составила в печени 0,20±0,05 и фекалиях 0,52±0,10 мг/кг. Через 10 сут после введения пиритела препарат обнаруживали только в печени (0,16±0,05 мг/кг) и легких (0,10±0,03 мг/кг), а через 14 сут пирантел тартрат отсутствовал во всех органах и тканях овец.

### 5.8. Остаточные количества пирантел тартрата в органах и тканях овец после лечения пирителом в дозе 25 мг/кг

Органы и ткани	Концентрация пирантел тартрата (мг/кг)				
	через сутки				
	1	5	7	10	14
Мышцы	0,39±0,08	0,17±0,05	0,05	0	0
Печень	0,96±0,12	0,29±0,06	0,20±0,05	0,16±0,05	0
Сердце	0,30±0,05	0,14±0,05	0	0	0
Легкие	0,46±0,07	0,16±0,05	0,12±0,05	0,10±0,03	0
Почки	0,52±0,06	0,20±0,06	0,05	0	0
Жир	0,17±0,05	0,05±0,01	0	0	0
Кровь	0,63±0,10	0,15±0,04	0,05	0	0
Желчь	0,75±0,12	0,20±0,05	0,05	0	0
Стенка сычуга	1,94±0,35	0,12±0,04	0	0	0
Фекалии	14,7±1,83	2,85±0,65	0,52±0,10	0	0

Результаты исследований свидетельствуют о том, что пирантел тартрат выделяется с фекалиями и мочой. Большая часть препарата выделяется с фекалиями. Полученные нами результаты существенно не отличаются от данных, полученных нами ранее и позволяют констатировать, что основное количество пирантел тартрата выводится из организма овец в первые 5 суток.

Таким образом, пирантел тартрат выводится из организма овец через 14 сут после введения пиритела в дозе 25 мг/кг.

Определение остаточных количества пирантел тартрата в органах и тканях крупного рогатого скота проводили на 15 лактирующих коровах и 18 телятах. Пирител задавали крупному рога-

тому скоту однократно перорально в терапевтической дозе, рекомендованной фирмой «ЛЕК» (Словения) – 25 мг/кг по ДВ из расчета 20 г 12,5%-ного порошка на 100 кг массы тела. У коров брали пробы молока до и через 1, 3, 5, 7, 10 и 14 сут после введения пиритела. Для исследований на содержание пирантел тартрата после убоя телят по 3 головы на каждый срок брали кусочки печени, сердца, мышц, жира, легких, стенки сычуга, а также пробы крови, желчи и фекалий. До исследования пробы органов и тканей хранили в холодильнике при температуре – 20 °С.

Сроки выведения остаточных количеств пирантел тартрата из организма крупного рогатого скота изучали методом тонкослойной хроматографии, предложенным R. Gauch et al. (1983), Т.С. Новик, Н.Н. Савченко (1986).

Полученные результаты представлены в таблице 5.9 и свидетельствуют о том, что максимальная концентрация пирантел тартрата в организме крупного рогатого скота отмечается в первые 5 суток после введения пиритела. Через одни сутки после введения пиритела в дозе 25 мг/кг пирантел тартрат обнаруживали во всех исследуемых органах и тканях крупного рогатого скота. Максимальная концентрация препарата установлена в стенке сычуга ( $1,67 \pm 0,28$  мг/кг) и печени ( $1,10 \pm 0,14$ ). Через 5 сут после введения пиритела концентрация пирантел тартрата составила, в мг/кг, в фекалиях  $2,76 \pm 0,58$ , печени  $0,32 \pm 0,08$ , стенке сычуга  $0,22 \pm 0,05$ , мышцах  $0,20 \pm 0,05$ , желчи  $0,25 \pm 0,07$ , крови  $0,18 \pm 0,05$ , почках  $0,21 \pm 0,06$ , жировой ткани  $0,05$ . В молоке препарат обнаруживался только в первые пять суток. На 5-е сут содержание пирантел тартрата в молоке было на уровне определяемого ( $0,05$  мг/кг). В последующие сроки исследований концентрация пирантел тартрата в органах и тканях крупного рогатого скота значительно снижалась до уровня микроколичеств.

Количество препарата составило в фекалиях, в мг/кг,  $0,60 \pm 0,10$ , печени  $0,21 \pm 0,06$ , легких, крови и желчи  $0,10 \pm 0,03$ , мышцах  $0,07 \pm 0,02$ , сердце и стенке сычуга  $0,05$ , а в молоке и жировой ткани препарат не находили. Спустя 10 сут после введения пиритела препарат обнаруживали только в микроколичествах в печени, легких, крови, желчи и фекалиях, а в других органах и тканях пирантел тартрат не обнаружен. Через 14 сут препарат полностью выводился из организма крупного рогатого скота.

Таким образом, пирантел тартрат выводится из организма крупного рогатого скота через 14 сут после введения пиритела в дозе 25 мг/кг. С молоком препарат выделяется в течение первых 5 сут.

**5.9.** Остаточные количества пирантел тартрата в органах и тканях крупного рогатого скота после введения пиритела в дозе 25 мг/кг

Органы и ткани	Концентрация пирантел тартрата (мг/кг) через сутки				
	1	5	7	10	14
Молоко	0,35±0,09	0,05	0	0	0
Мышцы	0,41±0,08	0,20±0,05	0,07±0,02	0	0
Печень	1,10±0,14	0,32±0,08	0,21±0,06	0,10±0,05	0
Сердце	0,34±0,08	0,15±0,05	0,05	0	0
Легкие	0,45±0,09	0,15±0,05	0,10±0,03	0,05	0
Почки	0,48±0,08	0,21±0,06	0,07±0,03	0	0
Жир	0,18±0,05	0,05	0	0	0
Кровь	0,60±0,12	0,18±0,05	0,10±0,03	0,05	0
Желчь	0,72±0,15	0,25±0,07	0,10±0,03	0,05	0
Стенка сычуга	1,67±0,28	0,22±0,05	0,05	0	0
Фекалии	12,0±1,70	2,76±0,58	0,60±0,10	0,10±0,03	0

Максимальное содержание пирантел тартрата в крови лошадей после введения пиритела в дозе 12,5 мг/кг обнаруживали через одни сутки (табл. 5.10). Концентрация пирантел тартрата в крови лошадей через 1, 5 и 7 сут после введения пиритела составила соответственно 0,57±0,10, 0,21±0,06 и 0,08±0,03 мг/кг, а в фекалиях было равным соответственно 6,35±1,47, 1,54±0,60 и 0,37±0,08 мг/кг. На 10-е сутки после введения пиритела пирантел тартрат в крови и фекалиях лошадей не обнаруживали.

Таким образом, пирантел тартрат выводится из организма лошадей в течение 10 сут после введения пиритела в дозе 12,5 мг/кг, о чем свидетельствует его отсутствие в крови и фекалиях спустя 10 сут после дегельминтизации.

**5.10.** Остаточные количества пирантел тартрата в крови и фекалиях лошадей после введения пиритела в дозе 12,5 мг/кг

Пробы	Концентрация пирантел тартрата (мг/кг) через сутки			
	1	5	7	10
Кровь	0,57±0,10	0,21±0,06	0,08±0,03	0
Фекалии	6,35±1,47	1,54±0,60	0,37±0,08	0

Максимальная концентрация пирантел тартрата в организме свиней отмечается в первые 3-е суток после введения пиритела (табл. 5.11). Через одни сутки после введения пиритела в дозе 22 мг/кг пирантел тартрат обнаруживали во всех исследуемых органах и тканях поросят. Максимальная концентрация препарата установлена в печени (0,87 мг/кг). Через 3-е сут после введения пиритела концентрация пирантел тартрата составила (мг/кг) в фекалиях 3,71, печени 0,26, желчи 0,26, почках 0,20, легких 0,14, сердце и крови 0,10, мышечной ткани 0,08 и жировой ткани 0,05. На 5-е сутки препарат обнаруживали в фекалиях (0,47 мг/кг), печени (0,12), желчи (0,14), почках (0,07), легких и крови (0,05 мг/кг), а в мышцах, жировой ткани и сердце пирантел тартрат не находили. Через 7 сут препарат в организме поросят не обнаруживали, за исключением печени и фекалий, где он был в следовых количествах. Через 10 сут препарат полностью выводился из организма свиней.

Следовательно, рекомендуемые сроки ожидания при применении пиритела составляют у овец 14, свиней 7, лошадей 10 и крупного рогатого скота 14 сут, с молоком леченых коров препарат выводится в течение 5 сут.

### 5.11. Остаточные количества пирантел тартрата в органах и тканях свиней после лечения пирителом в дозе 22 мг/кг

Органы и ткани	Концентрация пирантел тартрата (мг/кг) через сутки				
	1	3	5	7	10
Мышцы	0,30	0,08	0	0	0
Жир	0,15	0,05	0	0	0
Печень	0,87	0,26	0,12	0,05	0
Сердце	0,29	0,10	0	0	0
Легкие	0,33	0,14	0,05	0	0
Почки	0,40	0,20	0,07	0	0
Кровь	0,52	0,10	0,05	0	0
Желчь	0,66	0,26	0,14	0	0
Фекалии	11,35	3,71	0,47	0,05	0



симальное количество антитрема обнаружено в органах и тканях крупного рогатого скота через 1 и 5 сут после введения препарата в терапевтической дозе (0,2 г/кг). Следует отметить большую концентрацию антитрема в печени, где локализуются фасциолы, этим объясняется его высокий фасциолоцидный эффект. На 1, 5, 10 и 15-е сутки после лечения концентрация антитрема в печени составила соответственно в мг/кг,  $1,87 \pm 0,28$ ;  $0,95 \pm 0,14$ ;  $0,30 \pm 0,08$  и  $0,05 \pm 0,02$ .

### 5.12. Динамика выделения антитрема из организма крупного рогатого скота

Ткань, орган	Концентрация антитрема (мг/кг) через сутки				
	1	5	10	15	20
Мышцы	$1,72 \pm 0,24$	$0,86 \pm 0,12$	$0,25 \pm 0,06$	0	0
Кровь	$1,35 \pm 0,15$	$0,24 \pm 0,08$	$0,12 \pm 0,05$	$0,05 \pm 0,01$	0
Печень	$1,87 \pm 0,28$	$0,95 \pm 0,14$	$0,30 \pm 0,08$	$0,05 \pm 0,02$	0
Сердце	$1,26 \pm 0,15$	$0,64 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,05$	$0,05 \pm 0,01$	0
Почки	$1,18 \pm 0,16$	$0,70 \pm 0,10$	$0,21 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,02$	0
Жир	$0,42 \pm 0,10$	$0,40 \pm 0,08$	$0,26 \pm 0,08$	$0,05 \pm 0,02$	0
Легкие	$1,06 \pm 0,12$	$0,38 \pm 0,10$	$0,16 \pm 0,06$	0	0
Молоко	$2,95 \pm 0,28$	$1,10 \pm 0,08$	$0,08 \pm 0,03$	0	0
Фекалии	$11,30 \pm 0,46$	$6,72 \pm 0,62$	$2,28 \pm 0,30$	$0,08 \pm 0,02$	0
Моча	$2,72 \pm 0,20$	$1,80 \pm 0,18$	$0,22 \pm 0,06$	$0,05 \pm 0,01$	0

На 10-е сутки после введения препарат обнаруживали в незначительном количестве, а через 15 сут находили только следовые количества препарата в некоторых внутренних органах крупного рогатого скота. Таким образом, антитрем через 15 сут после введения не обнаруживается в мышцах крупного рогатого скота.

С молоком препарат выделяется, в основном, в течение 5 суток. На 10-е сутки препарат обнаруживали в молоке в незначительном количестве –  $0,08 \pm 0,03$  мг/кг. На 15 и 20-е сутки препарат не обнаруживали в пробах леченых коров.

На основании полученных данных можно заключить, что срок ожидания для использования мяса леченого крупного рогатого скота составляет 15 суток, а молока 10 суток.

Полученные результаты изучения динамики выделения антитрема из организма овец при однократном пероральном введении в дозе 0,14 г/кг (рекомендуемая терапевтическая доза) пред-

ставлены в таблице 5.13. Препарат выводится из организма с фекалиями практически в первые 5–10 сут после лечения животных. На 10-е сутки после введения антитрема его обнаруживали в мышцах, крови и внутренних органах в незначительном количестве. На 15-е сутки после введения антитрема его следовые количества находили только в печени, крови, жировой ткани и фекалиях. На 20-е сутки препарат не обнаруживали в организме овец. Учитывая отсутствие препарата в мышцах через 15 сут после лечения рекомендуемый срок ожидания убоя овец для использования мяса в пищу составляет 15 сут.

### 5.13. Динамика выделения антитрема из организма овец

Ткань, орган	Концентрация антитрема (мг/кг) через сутки				
	1	5	10	15	20
Мышцы	1,16±0,14	0,67±0,10	0,22±0,06	0	0
Кровь	1,08±0,10	0,20±0,06	0,10±0,05	0,05±0,01	0
Печень	1,38±0,20	0,72±0,12	0,26±0,08	0,05±0,02	0
Сердце	1,12±0,14	0,60±0,08	0,18±0,05	0	0
Легкие	0,97±0,10	0,35±0,08	0,15±0,05	0	0
Почки	1,20±0,15	0,68±0,10	0,20±0,06	0	0
Жир	0,40±0,08	0,38±0,06	0,15±0,05	0,05±0,02	0
Фекалии	10,25±0,56	5,50±0,42	2,06±0,25	0,08±0,02	0

### 5.6. Салициланилиды

**Фенасал.** Фармакокинетику и остаточные количества фенасала в организме овец изучал А.Н. Авдиенко совместно с И.Е. Шумакович (1992). В опыте использовали 7 овец, которым задавали перорально фенасал в терапевтической дозе. Пробы крови и фекалий брали у всех овец в течение опыта. Овец убивали через 3, 5 и 15 сут после введения им препарата. Определение содержания фенасала в пробах проводили спектрофотометрическим методом.

На 15-е сутки после лечения животных в терапевтической дозе фенасал обнаруживался в мышце сердца (0,3 мкг/г) и в печени (0,02 мкг/г). Наибольшее количество препарата выявляется в течение 8 сут после введения в печени (0,8 мкг/г), в мышце сердца (3,25 мкг/г) и в легких (4 мкг/г). Максимальное количество фенасала в сыворотке крови (15,5 мкг/г) выявляется через 24 ч



после его введения и полное его отсутствие в крови наблюдается на 6-е сутки, в фекалиях – на 3–7-е сутки и не обнаруживается на 15-е сутки. В связи с этим авторы рекомендуют проводить убой животных на мясо не ранее, чем через 15 сут после дегельминтизации. Реализацию субпродуктов в пищу допускать не ранее, чем через 30 сут после введения препарата.

Проведен опыт по определению остаточного содержания фенасала в мясе рыбы после кормления годовиков карпа смесью комбикорма с фенасалом в дозе 120 мг/кг однократно. Фенасал присутствует в мясе рыбы на 1, 5, 10 и 15-е сут опыта в количестве соответственно  $25,2 \pm 4,6$ ,  $18,6 \pm 2,4$ ,  $15,2 \pm 2,0$  и  $3,0 \pm 0,6$  мг/кг. Через 20 сут фенасал не обнаружен в мясе рыбы. В воде и водорослях фенасал также не обнаружен. Следовательно, рыбу целесообразно использовать в пищу людям через 15 сут после применения фенасала.

В опыте по изучению остаточных количеств фенасала в молоке лактирующих коров использовано 15 коров, которым задавали перорально однократно фенасал в терапевтической дозе 100 мг/кг (А.Н. Авдиенко, П.П. Диденко, И.Е. Шумакович, 1992). Пробы молока у коров исследовали до и через 3, 5, 8, 10 и 15 сут после введения им препарата. Определение содержания фенасала в пробах молока коров проводили спектрофотометрическим методом. Наибольшее количество фенасала выделялось с молоком коров на 3-и сутки после введения ( $7,23$  мкг/мл). В последующие сроки исследований содержание препарата в молоке значительно снижалось и было равным: на 5-е сут –  $3,56$ , на 8-е –  $0,8$  мкг/мл. Полное отсутствие фенасала в молоке коров наблюдали на 10 и 15-е сут после его введения в терапевтической дозе. В связи с этим авторы рекомендуют проводить убой животных через 10 сут после дегельминтизации фенасалом.

**Клозантел.** У овец и крупного рогатого скота клозантел адсорбируется умеренно. После введения орально (10 мг/кг) или парентерально (5 мг/кг)  $^{14}\text{C}$ -клозантела наблюдают пики по времени от 8 до 48 ч с максимальным уровнем  $45\text{--}55$  мкг/мл. Период полувыведения клозантела составляет от 2 до 3 недель. Плазменная радиоактивность  $^{14}\text{C}$ -клозантела почти полностью обусловлена неметаболизированным веществом, метаболитов насчитывается менее 2 %. По меньшей мере 80 % дозы выделяется с фекалиями за период исследования 8 недель, меньше 0,5 % – с мочой. Клозантел плохо метаболизируется. Более 90 % радиоактивности фекалий обусловлено изначальными составляющими. Только два

изомера моноиодоклозантела обнаружены в фекалиях радио-HPLC (M. Michiels et al., 1986).

Изучение параметров крови у 4 взрослых голов и 4 голов молодняка после введения клозантела в дозе 5 мг/кг показало максимальную концентрацию 40,35 и 34,8 мкг/мл соответственно между 22 и 48 ч после лечения. Период полувыведения составил 17 сут у взрослого скота и 19 сут у молодняка. Уровень в 3 мкг/мл удерживался в течение 8 недель после лечения (Y. Bernard, 1986).

Распределение клозантела в тканях ограничено их высокопротеиновыми связями. Клозантел связывается сильно и почти полностью (> 99 %) с плазменными альбуминами (M. Michiels et al., 1986). Подобные данные получены *in vitro*: клозантел соединяется с протеинами плазмы по меньшей мере на 99,9 % и связывает эритроциты около 4,2 % (L. Maes et al., 1990). Местная радиоактивность у овец во всех тканях, кроме печени, была обусловлена клозантелом. От 30 до 40 % радиоактивности в печени за счет моноиодоклозантела. У овец и крупного рогатого скота концентрация препарата в тканях изменяется параллельно концентрации в плазме. Следовательно, кинетика клозантела в плазме достоверно отражает снижение его в тканях (M. Michiels et al., 1986).

Выведение клозантела с молоком было изучено на коровах после введения внутримышечно дозы 5 мг/кг. Максимальная концентрация составляла 1 мкг/мл. В течение семинедельного опытного периода уровень клозантела в молоке составлял 2–3% от концентрации в плазме. Пик (1%) дозы был выделен в первый день. Снижение уровня в молоке параллельно уровню в плазме (L. Maes et al., 1990).

Результаты изучения содержания ДВ у овец после лечения клозантелом в дозе 7,5 мг/кг массы тела путем перорального применения представлены в таблице 5.14.

#### 5.14. Содержание ДВ клозантела в организме овец после применения клозантела

Убой после введения, сут	Содержание (мкг/г) в		
	плазме	печени	мышцах
1	28,3	1,7	0,7
7	35,7	2,3	1,0
28	18,0	1,2	0,4

Клозантел имеет длинный период полувыведения – около 14,5 сут. Вещество может быть обнаружено в плазме (минимум 0,1 мкг/мл) через 90 сут после введения терапевтической дозы 7,5 мг/кг.

Период между лечением и убоем животных должен составлять 30 сут (N.A. Mohammed-Ali, J.A. Bogam, 1987).

## 5.7. Дифенилсульфиды

Результаты изучения остаточных количеств битионола в организме овец представлены в таблице 5.15. Наибольшая концентрация сульфоксида битионола в организме овец создается в первые 3 сут после введения левацида в дозе 75 мг/кг. Через сутки после лечения животных максимальное количество сульфоксида битионола обнаруживали в печени ( $1,52 \pm 0,26$  мкг/г). Препарат регистрировали во всех органах и тканях леченых овец. На третьи сутки после введения препарата концентрация сульфоксида битионола составила в сердечной мышце  $1,02 \pm 0,20$ , печени  $0,93 \pm 0,15$ , мышцах  $0,15 \pm 0,04$ , крови  $0,14 \pm 0,05$ , жировой ткани (околопочечной)  $0,11 \pm 0,03$ , желчи  $0,75 \pm 0,18$  и фекалиях  $5,06 \pm 0,70$  мкг/г. В почках препарат на 3-и сутки не находили. Через 7 сут после введения левацида препарат обнаруживали в незначительном количестве ( $0,05$ – $0,10$  мкг/г) во внутренних органах: печени, сердце, легких и жировой ткани. В мышцах, почках и крови сульфоксид битионола через 7 сут после применения не находили. На 10-е сутки после лечения овец препарат практически не обнаруживали в организме животных, за исключением следовых количеств в печени, жировой ткани и желчи. Спустя 12 сут после введения левацида сульфоксид битионола не находили ни в одном из органов и тканей овец.

Как показали результаты исследований сульфоксид битионола, в основном выделяется с фекалиями. Адсорбция битионола почками практически не происходила, о чем свидетельствует низкая концентрация препарата в почках на 1 и 3-и сутки лечения и отсутствие его в последующие дни.

При сравнении результатов, полученных методом тонкослойной хроматографии с данными Л. Василяускаса (1969), А.И. Вишняускаса и др. (1978) с использованием радиоактивного метода, не установлено существенной разницы в сроках выведения препарата из организма овец.

**5.15. Остаточные количества сульфоксида битионола в органах и тканях овец после лечения левацидом в дозе 75 мг/кг**

Органы и ткани	Концентрация сульфоксида битионола (мкг/кг) через сутки				
	1	3	7	10	12
Мышцы	0,28±0,08	0,15±0,4	0	0	0
Печень	1,52±0,26	0,93±0,15	0,10±0,03	0	0
Сердце	0,70±0,18	1,02±0,20	0,05±0,01	0	0
Легкие	0,24±0,06	0,60±0,09	0,05±0,01	0	0
Почки	0,08±0,03	0	0	0	0
Жир	0,05±0,01	0,11±0,03	0,08±0,01	0	0
Кровь	0,28±0,07	0,14±0,05	0	0	0
Желчь	0,66±0,10	0,75±0,12	0,12±0,04	0,05±0,01	0
Фекалии	2,75±0,75	5,06±0,70	2,46±0,72	0,15±0,03	0

Максимальная концентрация сульфоксида битионола отмечена в желчи, печени, легких и незначительная – в мышцах. Основное количество сульфоксида битионола выводилось из организма овец через 3–5 сут.

Применение метода тонкослойной хроматографии в системе толуол:метилформамид и в системе этилацетат:гексан показало аналогичные результаты: величина Rf соответственно равнялась 0,75 и 0,73.

Таким образом, сульфоксид битионола выводится из организма овец через 10 суток после введения левацида в дозе 75 мг/кг.

Определение сроков выведения сульфоксида битионола из организма крупного рогатого скота, леченного левацидом, проводили методом тонкослойной хроматографии, стандартизированным для определения битионола Л.А. Лаптевой, М.Б. Мусаевым (1996).

Определение остаточных количеств сульфоксида битионола после введения левацида проводили на 20 коровах и 12 телятах в возрасте 8–10 мес. Левацид задавали крупному рогатому скоту однократно перорально в терапевтической дозе, рекомендованной фирмой «ЛЕК» (Словения) – 60 мг/кг по ДВ из расчета два болюса на 100 кг массы тела. У коров брали пробы молока до и через 1, 3, 5, 7, 10 и 12 сут после введения препарата. Для исследований на содержание сульфоксида битионола после убоя телят по 2 головы на каждый срок брали кусочки печени, сердца, почек, мышц, жира, легких, а также кровь, желчь и фекалии. До исследования пробы органов и тканей хранили в холодильнике при температуре – 20 °С.

Полученные результаты представлены в таблице 5.16. Максимальная концентрация сульфоксида битионола в организме крупного рогатого скота создается в первые 3 сут после введения левацида. Уже через одни сутки сульфоксид битионола обнаруживали во всех органах и тканях крупного рогатого скота. Максимальная концентрация препарата установлена в печени ( $1,40 \pm 0,28$  мкг/г). Через 3 сут после введения левацида концентрация сульфоксида битионола составила в сердечной мышце 0,95, печени 1,10, желчи 0,72, легких 0,68, мышцах 0,12, крови 0,15, молоке 0,10, жировой ткани 0,16 и фекалиях 4,82 мкг/г. В последующие сроки концентрация сульфоксида битионола в органах и тканях крупного рогатого скота значительно снижалась. Препарат обнаруживали в молоке в микроколичествах на 1 и 3-и сут после лечения, а на 5-е сут – в следовых количествах. В последующие дни в молоке препарат не обнаруживали. Через 7 сут после лечения сульфоксид битионола отмечен в микроколичествах в печени, сердечной мышце, легких, жировой ткани и желчи. Препарат, в основном, выводился из организма с фекалиями. В почках препарат находили только в первые 3 дня в незначительном количестве. На 7-е сут после лечения препарат не обнаруживали в молоке, мышцах, почках и крови. Через 10 сут сульфоксид битионола обнаруживали в следовых количествах в печени, жировой ткани, желчи и фекалиях, а спустя 12 сут препарат полностью выводился из организма крупного рогатого скота.

**5.16. Остаточные количества сульфоксида битионола в органах и тканях крупного рогатого скота после лечения левацидом в дозе 60 мг/кг**

Органы и ткани	Концентрация сульфоксида битионола (мкг/г) через сутки					
	1	3	5	7	10	12
Молоко	0,17	0,10	0,05	0	0	0
Мышцы	0,24	0,12	0,05	0	0	0
Печень	1,40	1,10	0,46	0,12	0,05	0
Сердце	0,66	0,95	0,28	0,05	0	0
Легкие	0,20	0,68	0,18	0,10	0	0
Почки	0,10	0,05	0	0	0	0
Жир	0,05	0,16	0,08	0,06	0,05	0
Кровь	0,23	0,15	0,05	0	0	0
Желчь	0,44	0,72	0,34	0,14	0,05	0
Фекалии	1,96	4,82	2,80	2,04	0,18	0

Таким образом, сульфоксид битионола выводится из организма крупного рогатого скота через 12 сут после введения левацида в дозе 60 мг/кг.

## 5.8. Имидазиды

Левамизол гидрохлорид быстро выводится из организма леченых животных. По данным P. Galtier et al. (1981), W.C. Campbell, R.S. Rew (1986) сроки ожидания для использования после лечения животных составляют: молока – 24 ч, мяса овец и крупного рогатого скота – 3, свиней – 5 ч, птицы и яиц – 3 сут. При этом биоэквивалентность и фармакокинетику левамизола изучали методом высокочувствительной хроматографии высокого давления.

Ранее был разработан полярографический метод определения левамизола в органах и тканях овец и крупного рогатого скота после подкожного и внутривентриального введения в дозе 10 мг/кг. Точность метода определения составила 0,0015 мкг/мл. Концентрация левамизола в молоке коров после подкожного введения препарата составила через 8 ч 1–2, 24 ч – 0,22–0,43, 48 ч – до 0,020 мкг/мл, а после внутривентриального введения уровень препарата в молоке через 8 ч составил 0,65–1,75, 24 – 0,35–0,56 и через 48 ч его не обнаруживали. Максимальная концентрация левамизола в органах и тканях крупного рогатого скота установлена на первые сутки после введения препарата. Концентрация левамизола составила через 1 и 3 сут соответственно в мышце сердца 0,09 и 0 мкг/г, печени – 1,3 и 0,10, мышцах 0,07 и 0,07, почках – 0,05 и 0, мозге – 0,07 и 0,02, жировой ткани 0,03 и 0 и крови – 0,03 и 0 мкг/г. При внутривентриальном введении препарат выделялся из организма животных быстрее. Через 7 сут после введения левамизол не обнаруживали в органах и тканях животных.

A.M. Sahagun et al. (2000) изучали биодоступность левамизола при внутривенном и подкожном путях введения козам. По мнению авторов высокая биодоступность и хорошая абсорбция препарата отмечена при подкожном введении. Этот путь введения является оптимальным для практического применения, так как после внутривенного введения левамизола в дозе 7,5 мг/кг отмечали тремор и другие признаки отравления.

По данным M. Fernandez et al. (1998) биодоступность левамизола при внутримышечном введении в 2 раза выше, чем при введении внутрь. При этом абсорбция препарата при внутримышечном введении происходит в 3 раза быстрее, чем при пероральном.

При обнаружении левамизола в молоке коров препарат экстрагируют из молока этилацетатом. Концентрацию препарата в экстракте определяют методом газовой хроматографии с азотно-фосфорным детектором.

Изучением фармакокинетики левамизола гидрохлорида в организме молочных коз занимались также С. Chartier et al. (1997), в организме овец – М. Fernandez et al. (1998).

По данным J.L. Du Preez, A.P. Lotter (1996) левамизол в плазме крови определяют методом жидкостной хроматографии высокого давления. Экстракцию препарата проводили ацетонитрилом. При этом обнаруживали до 94 % препарата.

Таким образом, левамизол быстро выводится из организма леченых животных.

## 5.9. Изоквинолины

P. Andrews (1976), H.W. Diekman et al. (1976), P. Murmann et al. (1976), Scubert et al. (1977) и др. изучали фармакокинетику празиквантела в условиях *in vitro* и *in vivo*. Празиквантел хорошо всасывается при пероральном применении у 75–100 % крыс, обезьян, собак и человека. Время всасывания у животных составляет от 30 до 120 мин, у человека – от 3 до 4 ч (С.Т. Dollery, 1999).

Метаболизм препарата в печени очень быстрый: через 15 мин после введенной перорально дозы  $^{14}\text{C}[\text{PZQ}]$  в сыворотке крови содержалось 99 % метаболитов у крыс, 84 % – у собак и примерно столько же у человека (С.М. Masimirembva et al., 1994).

Основными метаболитами празиквантела являются моно- и дигидрокси производные празиквантела (С.Т. Dollery, 1999).

# Глава 6

## МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕЛЬМИНТИКОВ В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ ЖИВОТНЫХ

### 6.1. Бензимидазолы

**Оксфендазол.** Оксфендазол и продукты его метаболизма в органах и тканях животного происхождения обнаруживали методом жидкостной хроматографии высокого давления (С.Ф. Ожигина, Т.С. Новик, 1991).

Методика основана на извлечении оксфендазола и его метаболитов из гомогената анализируемых проб этилацетатом, очистке экстракта перераспределением в системе ацетонитрил-гексан и количественном определении методом жидкостной хроматографии высокого давления с использованием в качестве внутреннего стандарта раствора мебендазола. Чувствительность метода – 0,05 мг/кг, определяемость –  $80 \pm 5$  %.

*Реактивы и растворы.* Физиологический раствор. 25%-ный раствор аммиака. Бромистый калий (KBr). Этилацетат х.ч. Ацетонитрил х.ч. Гексан х.ч. Диметилсульфоксид (ДМСО) х.ч. 0,05 М раствор углекислого аммония  $((\text{NH}_4)_2\text{CO}_3)$  4,5 г/л). Стандартный раствор мебендазола с концентрацией 500 мкг/мл (50 мг препарата растворяют в 100 мл ДМСО).

*Приборы и посуда.* Гомогенизатор. Ротационный вакуумный испаритель. Весы аналитические. Делительные воронки емкостью 25 мл или цилиндрические пробирки с притертой пробкой емкостью 25 мл. Круглодонные колбы емкостью 25 и 50 мл. Мерные цилиндры емкостью 50 и 100 мл. Автоматические пипетки на 100 мкл и 5 мл. Пробирки Эппендорфа на 0,5 мл. Жидкостной хроматограф типа НРР 5001 (ЧССР). Настольная центрифуга типа ОПн-8УХЛ4.2.

*Ход анализа.* Анализируемую пробу животной ткани (мышцы, печень, почки, селезенка и др.) измельчают и делают навеску в 2 г. Измельченную пробу гомогенизируют в 10 мл физиологического раствора. В гомогенат вносят 2 г KBr и 1 каплю 25%-ного раствора аммиака. Добавляют 10 мл этилацетата, осторожно перемешивают, не допуская образования эмульсии. Органическую фазу переносят в круглодонную колбу. Переэкстракцию повторяют дважды. Этилацетатные экстракты объединяют в круглодонной колбе и упаривают в ротационном вакуумном испарителе при температуре не выше  $40^\circ\text{C}$  досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл ацетонитрила и переносят в цилиндрическую пробирку с притертой пробкой. Добавляют 10 мл гексана и осторожно встряхивают. После разделения слоев гексановый слой отбрасывают. Переэкстракцию повторяют трижды. Ацетонитрильный слой переносят в круглодонную колбу и упаривают при температуре не выше  $40^\circ\text{C}$  досуха. В колбу вносят 200 мкл ДМСО и 100 мкл раствора мебендазола, используемого в качестве внутреннего стандарта. Остаток растворяют и переносят в пробирку Эппендорфа. Пробы до анализа хранят при  $-20^\circ\text{C}$ .

*Условия хроматографического анализа.* Жидкостной хроматограф высокого давления типа НРР 5001 (ЧССР). Колонка с Se-



рагон С-18 (5 мкм) длиной 150 мм и внутренним диаметром 3,3 мм. Подвижная фаза: ацетонитрил – 0,05 М раствор  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  в соотношении 33 : 65 (объем/объему). Скорость подвижной фазы 0,4 мл/мин. Давление 22 мРа. Объем вводимой в хроматограф пробы 5–8 мкл. Длина волны анализа 290 нм. Время удерживания: оксфендазол – 5'0", сульфон оксфендазола – 8'20", мебендазол – 12'30".

*Обработка результатов анализа.* Содержание оксфендазола и его метаболитов в анализируемой пробе рассчитывают по формуле

$$X = \frac{S_2 \times C \times V_2}{S_1 \times P \times V_1}, \quad (1)$$

где  $X$  – содержание оксфендазола и его метаболитов в анализируемой пробе, мкг/г или мг/кг;  $S_1$  – площадь пика внутреннего стандарта (мебендазола),  $\text{мм}^2$ ;  $S_2$  – площадь пика оксфендазола и его метаболитов,  $\text{мм}^2$ ;  $C$  – количество внутреннего стандарта в пробе, вносимой в хроматограф, мкг или мг;  $V_1$  – объем пробы, вносимой в хроматограф (5 или 8 мкл);  $V_2$  – общий объем пробы (300 мкл);  $P$  – масса анализируемой пробы, г или кг.

Хроматографический метод количественного анализа албендазола и албендазола сульфоксида в пробах животного происхождения с нижним пределом измерения для печени 125,691, почек – 121,743 нг/г разработан С.Н. Максименко (2007). Методика обеспечивает выполнение измерений с суммарной погрешностью  $\pm 5\%$  при доверительной вероятности – 0,95. Метод основан на извлечении албендазола и албендазола сульфоксида из гомогената анализируемых проб этилацетатом, очистке экстракта перераспределением в системе ацетонитрил – гексан и количественном определении методом жидкостной хроматографии высокого давления.

*Средства измерений, вспомогательные устройства, материалы, реактивы.* Средства измерения: жидкостной хроматограф высокого давления Helwett-Packard 1090 с диодно-матричным детектором, управляемый при помощи 79994A ChemStation; весы аналитические 2-го класса точности, ГОСТ 24104-88; весы микроаналитические, точность взвешивания до 4-го десятичного знака, Chen (США) или аналогичные; автоматические пипетки, ТУ 64-1-3329-81; колбы мерные вместимостью 100 мл, ГОСТ 1770-74; шприц Гамильтона (Швейцария).

*Вспомогательные устройства:* холодильник; роторный испаритель; сушильный шкаф; цилиндрические пробирки с притертой пробкой емкостью 50 мл; круглодонные колбы емкостью 25 и 50 мл; пробирки на конус (Эппендорфа на 1 или 0,5 мл); стандартные образцы албендазола фирмы Invesa. Активность 99,7 %.

*Реактивы:* этилацетат х.ч.; ацетонитрил х.ч.; гексан х.ч.; диметилформамид (ДМФА) х.ч.; сульфат натрия ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) безводный.

*Требования безопасности:*

1. При работе с реактивами соблюдают требования безопасности, установленные для работы с токсичными, едкими и легковоспламеняющимися веществами по ГОСТ 12.1.005–88;

2. При проведении анализов горючих и вредных веществ соблюдают меры противопожарной безопасности по ГОСТ 12.1.004–76;

3. При выполнении измерений с использованием хроматографа соблюдают правила электробезопасности в соответствии с ГОСТ 12.1.019–79 и инструкцией по эксплуатации прибора.

К выполнению измерений и обработке результатов допускают лиц с высшим и средним специальным образованием, имеющих навыки работы с химическими реагентами и на жидкостном хроматографе.

Приготовление растворов и подготовку проб к анализу проводят в нормальных условиях при температуре воздуха  $20 \pm 10$  °С, атмосферном давлении 84–106 кПа и влажности воздуха не более 80 %. Измерения на жидкостном хроматографе проводят в условиях, рекомендованных технической документацией к прибору.

Стандартный раствор албендазола с концентрацией 20000 нг/см<sup>3</sup> (раствор № 1) готовят путем растворения точной навески стандартного образца в диметилформамиде. Раствор хранится в течение 14 сут в холодильнике. Рабочие стандартные растворы албендазола готовят путем последовательного разведения диметилформамидом до концентраций 10000, 5000, 2500, 1000, 500 нг/мл.

Общую подготовку прибора осуществляют согласно инструкции по эксплуатации.

*Параметры хроматографирования:* Жидкостной хроматограф высокого давления Hewlett-Packard 1090 с диодно-матричным детектором, управляемым при помощи 79994A ChemStation. Элюент: ацетонитрил/аммонийно-ацетатный буфер (40/60). Колонка хроматографическая: Micra C 18 ODS (2,0x40,0 мм) с размером сорбента 1,5  $\mu\text{m}$ . Скорость протекания элюента – 1,0 мл/мин. Давление: 16,2 МПа. Объем вводимой пробы – 0,050

мл. Длина УФ-волны детектирования: 290 нм. Время удерживания албендазола: ~ 7,5 мин. Время удерживания албендазола сульфоксида: ~ 6,5 мин.

*Статистическая обработка результатов анализа проб печени и почек.* По результатам анализа стандартных концентраций албендазола построили график зависимости площади пика от концентрации (рис. 6.1.).

Площадь пика, $mV \times S$	Концентрация, $нг/см^3$
421,043	20000
198,804	10000
123,001	5000
53,454	2500
18,166	1000
12,872	500
0	0

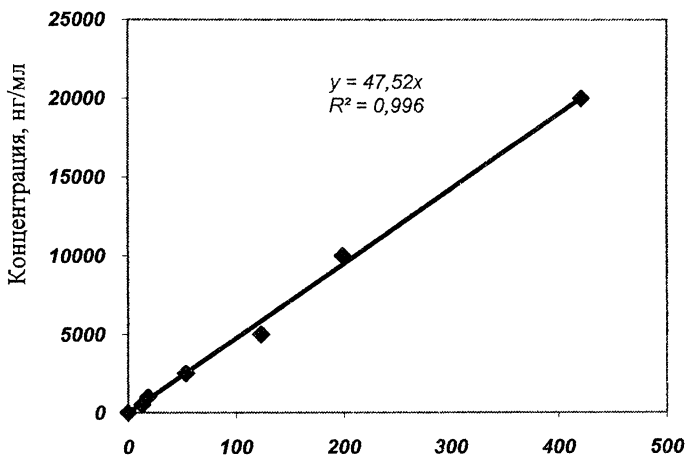


Рис. 6.1. Площадь пика-концентрация (стандартные растворы)

В результате было получено следующее уравнение, отражающее данную зависимость:

$$Y = 47,526 \times X$$

Для определения процента извлечения албендазола в образцы, отобранные от животных контрольной группы, искусственно внесли стандартные растворы албендазола и албендазола сульфоксида из расчета 2500 нг/г биосубстрата. Результаты анализа данных образцов приведены в таблице 6.1.

### 6.1. Степень извлечения албендазола из экстрактов печени и почек

Биосубстрат с албендазолом	Площадь пика стандарта албендазола	Площадь пика албендазола в экстракте	Извлечение, %
Печень	53,454	42,528	79,56
Почки		43,907	82,14

*Подготовка проб к определению. Экстракция и очистка экстрактов, органы и ткани.* До проведения анализа пробы хранят при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Анализируемую пробу животной ткани (печень, легкие, сердце, мышцы и др.) размораживают, измельчают тщательно ножницами, взвешивают и переносят в цилиндрическую пробирку с притертой пробкой, добавляют 20–30 мл этилацетата и оставляют на 10–12 ч. Затем экстракт переносят через бумажный фильтр с безводным сульфатом натрия в круглодонную колбу. Навеску пробы заливают второй порцией этилацетата (10–20 мл) и оставляют на 1 ч при периодическом встряхивании, экстракт также переносят через бумажный фильтр с безводным сульфатом натрия в круглодонную колбу.

Этилацетатный экстракт упаривают в ротационном испарителе досуха при температуре  $40\text{--}50^{\circ}\text{C}$ . Сухой остаток дважды смывают 10 мл ацетонитрила и переносят в другую пробирку с притертой пробкой емкостью 50 мл. В пробирку добавляют 15 мл гексана, содержимое осторожно переворачивают примерно 30 раз. После разделения слоев автоматической пипеткой (5 мл) верхний гексановый слой отсасывают и отбрасывают. Переэкстракцию повторяют трижды, во всех случаях гексановый слой отбрасывают. Нижний ацетонитрильный слой количественно пе-

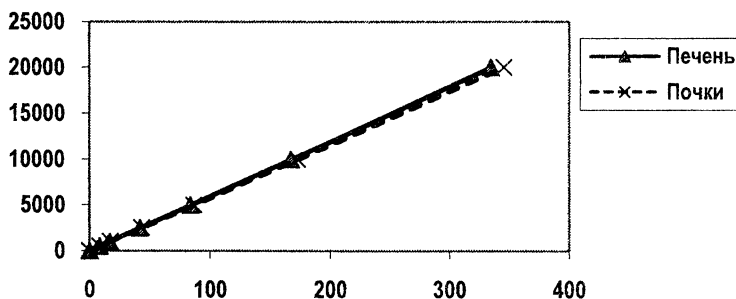
решают в круглодонную колбу емкостью 25 мл. Органический растворитель отгоняют в ротационном испарителе при температуре 40 °С досуха. В колбу вносят 200 мкл диметилформамида (ДМФА), остаток растворяют и переносят в пробирки Эппендорфа. Пробы до анализа хранят при – 20 °С.

Хроматографирование полученных экстрактов проводили вышеописанным методом.

*Выполнение измерений.* Анализ включает не более 10 испытуемых образцов. Перед началом и в конце работы проводят анализ стандартного образца, чтобы убедиться в стабильности работы системы. Объем наносимой на колонку пробы для всех объектов составляет 0,050 мл.

*Обработка результатов.* Для обработки результатов хроматографирования используется программа «DataBase Biostatistic 4.02 vs». На хроматограммах исследуемых образцов определяют площадь пиков, по времени удерживания соответствующих пикам стандарта албендазола.

По калибровочному графику находят содержание албендазола в объеме инжестируемой пробы испытуемого образца.



## 6.2. Площадь пика-концентрация (стандартные растворы)

Содержание албендазола рассчитывают по формуле

$$C_{ка} = \frac{S \times K}{m},$$

где  $C_{ка}$  – концентрация албендазола в образце, нг/г;  $S$  – значение площади пика с хроматограммы (%);  $K$  – коэффициент, учитывающий степень извлечения албендазола (получен при постановке модельных опытов с внесением известных количеств албендазола сульфоксида), для печени – 59,736048, почек – 57,859751;  $m$  – масса навески печени или почек

Содержание албендазола сульфоксида определяют пересчетом, исходя из молекулярной массы, по формуле

$$C_{кс} = C_{ка} \frac{M_c}{M_a},$$

где  $C_{кс}$  – концентрация албендазола сульфоксида в образце, нг/г;  $C_{ка}$  – концентрация албендазола в образце, нг/г;  $M_c$  – молекулярная масса албендазола сульфоксида (281,3);  $M_a$  – молекулярная масса албендазола (265,3)

**Фенбендазол.** С.В. Русаков, П.П. Диденко, Зуев (2006) разработали метод определения остаточных количеств фенбендазола и его метаболита – оксфендазола, который является основным противопаразитарным агентом, в органах и тканях свиней после обработки препаратом Фензол (новая лекарственная форма антигельминтика на основе фенбендазола, разработанная ВИГИС, П.П. Диденко).

При разработке методики за основу взяты широко используемые методы экстракции и очистки проб (S. Marriner, J. Vogan 1980; P. Delatour, 1983), параметры хроматографирования были подобраны в процессе работы с учетом особенностей имеющегося хроматографа, хроматографической колонки и реактивов.

*Принцип метода.* Метод основан на хроматографировании с использованием жидкостного хроматографа высокого давления с ультрафиолетовым детектором, обращеннофазовой колонки и программы Мультихром (версия 1.5), достаточного для анализа количества экстрактов, полученных после экстракции этилацетатом проб плазмы крови, печени, почек, сердца, поджелудочной железы, легких, селезенки, мышечной ткани, жировой ткани, лимфоузлов, матки, тонкого и толстого кишечника, очистки экстрактов в системе «ацетонитрил-гексан» и концентрирования очищенных экстрактов.

Оборудование, посуда, реактивы: стандарт фенбендазола с активностью 99,8 % («Jangsu Jabang Group»); стандарт оксфенда-

зола с активностью 95,4 % («Jangsu Jabang Group»); жидкостной хроматограф высокого давления Hewlett Paccard 1090 A с УФ-детектором или аналогичный по техническим характеристикам; хроматографическая обращеннофазовая колонка LUNA C 18 (250 x 4,6 мм) с диаметром сорбента 5 мкм или аналогичная; весы лабораторные, ГОСТ 24104; рН-метр Hanna pH 213; вакуумный ротационный испаритель IKA RV 06 ML 1-B или аналогичный по техническим характеристикам; центрифуга лабораторная ОПН-3 или аналогичная; ультразвуковая ванна Branson B 8510 DTH или аналогичная; встряхиватель Elmi (Шейкер S-3.01) или аналогичный; посуда мерная, лабораторная стеклянная, ГОСТ 1770; вода дистиллированная, ГОСТ 6709; бромид калия 99,0 %, P0838 («Sigma»); углекислый аммоний двузамещенный А 9516 («Sigma»); водный раствор аммиака 30 % 22,122-8 («Sigma-Aldrich»); этилацетат х.ч., ГОСТ 22300-76 («Борис-Авогадро»); ацетонитрил, ч.д.а., ТУ 6-09-5497 («Криохром»); гексан, ч., ТУ 6-09-337578 (АО «Мосреактив»).

*Подготовка к анализу. Приготовление элюента.* 0,05 М раствор углекислого аммония (4,8045 г/1000 мл воды) смешивали с ацетонитрилом в соотношении 65 : 35 и фильтровали через бумажный фильтр непосредственно перед использованием.

*Настройка хроматографа.* Для ввода хроматографической системы в рабочий режим колонку LUNA C 18 (250 x 4,6 мм) промывали элюентом в количестве 15 свободных объемов колонки при скорости протекания элюента 0,3 см<sup>3</sup>/мин. После окончательного уравнивания колонки устанавливали УФ-волну анализа на 290 нм.

*Приготовление рабочих стандартных растворов.* На аналитических весах взвешивали по 10,0 мг (точные навески с учетом активности) фенбендазола и оксфендазола, навески переносили в общую мерную колбу объемом 100 см<sup>3</sup>, добавляли 50 см<sup>3</sup> элюента и тщательно перемешивали до полного растворения. Затем объем раствора водой доводили до метки. Полученная концентрация исходного раствора – 100 мкг/см<sup>3</sup> по каждому из компонентов. Из исходного раствора методом последовательных разведений готовили стандартные растворы с концентрацией 10; 5; 2,5 и 1 мкг/см<sup>3</sup> по фенбендазолу и оксфендазолу.

*Подготовка проб к анализу.* В образцы (плазма крови, печень, почки, сердце, поджелудочная железа, легкие, селезенка, мышечная ткань, жировая ткань, лимфоузлы, матка, тонкий и толстый кишечник) массой 5 г добавляли 10 см<sup>3</sup> физиологиче-

ского раствора и гомогенизировали в течение 3–5 мин при 5000 об/мин.

Полученный гомогенат количественно переносили в делительную воронку и помещали в резервуар со льдом. В охлажденный гомогенат вносили 2 г бромида калия и титровали рН до 8–9 при помощи 25%-ного водного аммиака, после чего пробу тщательно перемешивали. Далее, к гомогенату добавляли 10 см<sup>3</sup> этилацетата, пробу экстрагировали при постоянном перемешивании в течение 1 ч. Затем для разделения слоев полученную эмульсию центрифугировали в течение 5 минут при 5000 об/мин. Экстракцию каждой пробы этилацетатом с последующим центрифугированием проводили трехкратно. После центрифугирования слои этилацетата переносили в круглодонную колбу для последующего упаривания. Объединенные этилацетатные экстракты упаривали досуха на ротационном испарителе при температуре +40 °С. Полученный после упаривания сухой остаток растворяли в 10 см<sup>3</sup> ацетонитрила при одновременной обработке ультразвуком. Ацетонитрильный раствор переносили в пробирку объемом 25 см<sup>3</sup> и промывали 3–5-кратно порциями по 8 см<sup>3</sup> гексана. Гексановые фракции отбрасывали, а ацетонитрильную фракцию, промытую гексаном, переносили в круглодонную колбу объемом 50 см<sup>3</sup> и упаривали досуха на ротационном испарителе при температуре +50°С. Полученный после упаривания сухой остаток растворяли в 0,5 см<sup>3</sup> элюента при одновременной обработке ультразвуком для последующего анализа методом жидкостной хроматографии высокого давления.

*Параметры хроматографирования.* Наиболее оптимальные результаты анализа были получены при следующих хроматографических параметрах:

Обращеннофазовая хроматографическая колонка LUNA C 18 (250 x 4,6 мм) с диаметром сорбента 5 мкм. Элюент: ацетонитрил/0,05 М раствор углекислого аммония в соотношении 35/65. Скорость протекания элюента – 0,5 см<sup>3</sup>/мин. Давление: 18,4 МПа. Объем вводимой пробы – 50 мкл. Спектр УФ-волны: 290 нм.

*Определение метрологических характеристик метода.* Для проведения качественного и количественного анализа полученных экстрактов применяли процедуру градуировки хроматографических данных в компьютерной программе «Мультитром 1.5».



Для построения графика корреляции площади пика и концентрации использовали ряд стандартных разведений фенбендазола и оксфендазола 10; 5; 2,5 и 1 мкг/см<sup>3</sup>, приготовленных по схеме, приведенной выше. Результаты, полученные при определении корреляции «площадь пика/концентрация» представлены в таблице 6.2.

### 6.2. Зависимость площади пика от концентрации

Площадь пика фенбендазола	Концентрация стандартного раствора фенбендазола, мкг/см <sup>3</sup>	Площадь пика оксфендазола	Концентрация стандартного раствора оксфендазола, мкг/см <sup>3</sup>
914,858	10	869,341	10
912,830		854,220	
474,558	5	443,089	5
464,367		452,101	
235,690	2,5	222,013	2,5
232,999		238,608	
92,721	1	85,553	1
90,640		88,269	

Уравнения, полученные для линий тренда фенбендазола и оксфендазола, и в частности, величины достоверности аппроксимации ( $R^2$ ), приближенные к единице, свидетельствуют о высокой степени линейной зависимости площади пика от концентраций компонентов и, следовательно, о высокой достоверности получаемых результатов (рис. 6.2).

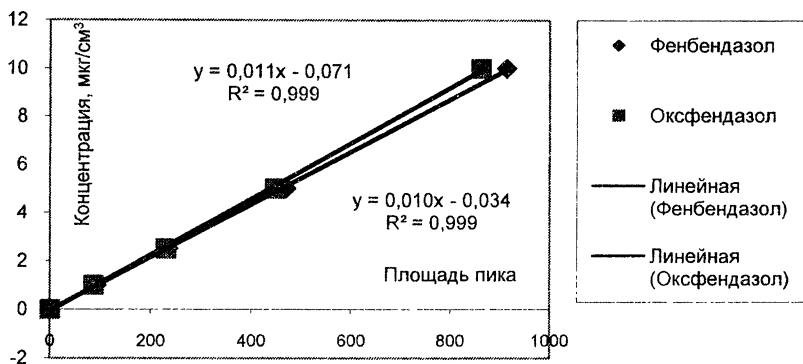


Рис. 6.2. Калибровочный график

*Определение уровня извлечения фенбендазола и оксфендазола из проб.* Определение уровня извлечения фенбендазола и оксфендазола проводили на контрольных пробах. В плазму крови объемом 2 см<sup>3</sup>, а также гомогенаты проб органов и тканей массой 5 г вносили по 1 см<sup>3</sup> стандартного раствора фенбендазола и оксфендазола с концентрацией 5 мкг/см<sup>3</sup>. После внесения стандартных растворов пробы тщательно перемешали. Пробоподготовку проводили по отработанной методике. Объем конечных экстрактов модельных проб составлял 1 см<sup>3</sup>. Результаты определения уровней представлены в таблицах 6.3 и 6.4.

*Определение пределов детектирования.* Пределы детектирования фенбендазола и оксфендазола в экстрактах определяли хроматографированием модельных проб плазмы крови, печени, почек, сердца, поджелудочной железы, легких, селезенки, мышечной ткани, жировой ткани, лимфоузлов, матки, тонкого и толстого кишечника с внесенными стандартными образцами различной концентрации.

**6.3. Определение уровня извлечения фенбендазола (концентрация 5 мкг/см<sup>3</sup>, площадь стандарта 469,462)**

Проба	Площадь пика фенбендазола в пробе	Уровень извлечения, K <sub>s</sub>
Плазма	358,297	0,76
Печень	361,559	0,77
Почки	353,903	0,75
Мышцы	340,112	0,72
Сердце	372,647	0,79
Легкие	377,505	0,80
Матка	370,734	0,79
Жировая ткань	379,298	0,81
Поджел. железа	404,524	0,86
Селезенка	388,315	0,83
Лимфоузел	371,200	0,79
Тонкая кишка	375,471	0,80
Толстая кишка	389,227	0,83

**6.4. Определение уровня извлечения оксфендазола (концентрация 5 мкг/см<sup>3</sup>, площадь стандарта 447,595)**

Проба	Площадь пика оксфендазола в пробе	Уровень извлечения, K <sub>s</sub>
Плазма	412,068	0,92
Печень	402,219	0,90
Почки	395,217	0,88
Мышцы	420,310	0,94
Сердце	388,775	0,87
Легкие	405,308	0,91
Матка	403,609	0,90
Жировая ткань	415,008	0,93
Поджел. железа	427,034	0,95
Селезенка	420,611	0,94
Лимфоузел	382,102	0,85
Тонкая кишка	399,648	0,89
Толстая кишка	419,500	0,94

В результате получили следующие значения пределов детектирования фенбендазола и оксфендазола в экстрактах (нг/г)

*Фенбендазол*

плазмы крови	1
печени	10
почек	10
поджелудочной железы	10
мышц	10
ткани сердца	15
ткани легких	15
кожи	10
жира	10
селезенки	20
лимфоузла	20
матки	20
тонкой кишки	10
толстой кишки	15

*Оксфендазол*

плазмы крови	15
печени	10
почек	10
поджелудочной железы	10
мышц	10
ткани сердца	15
ткани легких	15
кожи	10
жира	10
селезенки	15
лимфоузла	15
матки	10
тонкой кишки	10
толстой кишки	15

При помощи процедуры градуировки, выполненной в соответствующем разделе компьютерной программы «Мультихром 1.5», определяют относительные коэффициенты отклика детектора для анализируемых экстрактов и получают формулы расчета содержания фенбендазола и оксфендазола в экстрактах (Y)

*Фенбендазол*

плазмы крови  $0,0573684 \times X$

печени	0,0566233 x X
почек	0,0581333 x X
поджелудочной железы	0,0483552 x X
мышц	0,0501149 x X
ткани сердца	0,0468817 x X
ткани легких	0,0519047 x X
кожи	0,0566233 x X
жира	0,0506976 x X
селезенки	0,0454166 x X
лимфоузлов	0,0558974 x X
матки	0,0534260 x X
тонкой кишки	0,0531707 x X
толстой кишки	0,0566350 x X

*Оксфендазол*

плазмы крови	0,0404677 x X
печени	0,0501390 x X
почек	0,0435276 x X
поджелудочной железы	0,0422904 x X
мышц	0,0421821 x X
ткани сердца	0,0510299 x X
ткани легких	0,0534517 x X
кожи	0,0590012 x X
жира	0,0526741 x X
селезенки	0,0432290 x X
лимфоузла	0,0529782 x X
матки	0,0517114 x X
тонкой кишки	0,0424335 x X
толстой кишки	0,0545578 x X

## 6.2. Ивермектины

Для любого ветеринарного препарата необходим метод его обнаружения в органах и тканях леченых животных с целью установления сроков ожидания, после чего можно использовать продукты в пищу человеку. Для ивермектина, применяемого в микродозе 0,2 мг/кг необходим был очень точный метод обнаружения. J.W. Tolan et al. (1980) разработали реакцию аромати-

зации, которая приводила к флуоресценции деривата авермектина в плазме, что позволило обнаружить препарат в незначительных количествах. В 1981 г. метод высокочувствительной жидкостной хроматографии (ВЖХ) с флуоресцентным детектированием был успешно использован P.C. Tway, J.S. Wood, G.V. Downing (1981) для определения концентрации препарата в органах и тканях различных видов животных. Чувствительность этого метода была равной 1 нг/г.

Флуоресцентная дериватизация была использована другими исследователями для анализа ивермектина в плазме с применением более современных адсорбентов и средств выделения (S.E. Marriner et al., 1987; K. Kojima et al., 1987). С разработкой более чувствительного ультрафиолетового детектора метод ВЖХ был усовершенствован для определения ивермектина в крови при чувствительности 2 нг/мл (J.V. Pivnichny et al., 1983). Метод жидкостной хроматографии и ультрафиолетового обнаружения при чувствительности 4-5 нг/мл является удобным методом для обнаружения дигидроавермектина  $V_{1a}$  и дигидроавермектина  $V_{16}$ . Этот метод используется для определения препарата в молоке коров при чувствительности 2 нг/мл (M. Alvinerie et al., 1987).

Для изучения метаболизма ивермектина в организме животных N.E. Weber (1980), H.W. Dorough (1980) разработали радиометрический метод обнаружения препарата. Препарат метаболизируется незначительно. Основная часть препарата обнаруживается в виде основного компонента авермектина  $V_{1a}$  ( $H_2V_{1a}$ ). Концентрация этой фракции в 10-20 раз выше содержания фракции авермектина  $V_{16}$  ( $H_2V_{16}$ ). В связи с этим компонент авермектина  $V_{1a}$  является как бы маркером и основным при определении остаточных количеств ивермектина.

Наиболее точным и надежным методом изучения фармакокинетики и остаточных количеств ивермектина в продуктах животного происхождения является метод жидкостной хроматографии высокого давления (ВЖХ) с флуоресцентным детектированием после проведения дериватизации (J.A. Bogan, Q.A. McKeller, 1988; С.В. Русаков, 1997).

Принцип метода основан на извлечении препарата из анализируемых проб мяса и органов этилацетатом, отгонке растворителя, очистке экстракта в системе ацетонитрил-гексан и на концентрирующих патронах Диапак-С-16 и Диапак-Амин с последующим определением жидкостной хроматографией высокого давления с флуоресцентным детектированием после дериватизации. Чувствительность метода – 4 нг/г.

*Реактивы и растворы:* этилацетат, х.ч.; гексан, х.ч.; концентрирующие патроны Диапак-С-16 и Диапак-Амин («БиоХим-Мак»); метанол, х.ч.; 1-метилимидазол, х.ч.; стандартный раствор ивермектина в метаноле с концентрацией 0,08 мкг/мл (0,00008 мг/мл).

*Приборы и посуда:* жидкостной хроматограф высокого давления типа Ди Pont 8800 (США) с флуоресцентным детектором Kratos Sthaeffel FS 950 (Великобритания); вакуумный ротационный испаритель; вакуумный испаритель со смесителем Vortex; баня для охлаждения; баня водяная с подогревом; ультразвуковой диспергатор УЗДН-1М; ротационный испаритель; аналитические весы; плоскодонные колбы со шлифом емкостью 50 мл; воронки химические; пробирки с притертой пробкой емкостью 100 мл; круглодонные колбы со шлифом емкостью 50 мл; воронки химические; пробирки с притертой пробкой емкостью 30–40 мл; пробирки конусообразные емкостью 1 мл; автоматические пипетки на 5; 1 и 0,5 мл.

*Ход анализа.* Пробы мышц, печени, сердца, жира, почек, легких массой по 2 г и молока и крови по 2 мл, взятые у разных групп животных по 3–5 голов в каждой до и через 2, 4, 8, 12, 16 и 20 сут после введения препарата в дозе 0,2 мг/кг измельчали ножницами или в гомогенизаторе, помещали в плоскодонную колбу емкостью 100 мл, заливали 20 мл этилацетата и оставляли на сутки (тождественно экстракции при постоянном встряхивании в течение 1 ч). Экстракт переносили через воронку с фильтровальной бумагой, заполненную на 1/3 безводным, в круглодонную колбу емкостью 50 мл. Далее пробы повторно заливали 20 мл этилацетата и экстрагировали в течение 1 ч при постоянном встряхивании. Экстракты объединяли в круглодонной колбе, после чего упаривали досуха на ротационном испарителе. Сухой остаток растворяли в 10 мл ацетонитрила и переносили в делительную воронку или пробирку с притертой пробкой. Экстракт промывали 4–5 раз порциями гексана по 10 мл. Гексановые фракции отбрасывали. Ацетонитрильный экстракт переносили в круглодонную колбу емкостью 50 мл и упаривали досуха. Сухой остаток растворяли в 5 мл ацетонитрила, после чего добавляли 10 мл дистиллированной воды.

Полученную ацетонитрильно-водную фракцию (1:2) наносили на патрон Диапак-С-16, предварительно последовательно активированный 5 мл ацетонитрила и 10 мл воды. Препараты элюировали с патрона Диапак-С-16 20 мл ацетонитрила через патрон Диапак-Амин, предварительно активированный 5 мл аце-

тонитрила, в круглодонную колбу. Элюент упаривали досуха на роторном испарителе.

Далее сухой остаток растворяли при флуоресцентном детекторе в 1 мл ацетонитрила.

*Проведение дериватизации.* В пробирку с сухим остатком вносили 0,5 мл ацетонитрила, энергично встряхивали и обрабатывали ультразвуком в течение 30 с. Затем пробирку повторно встряхивали и повторно обрабатывали ультразвуком, чтобы полностью перевести в раствор авермектины, адсорбированные на стенках пробирки.

Необходимо следить, чтобы в образцы перед проведением дериватизации не попала влага.

В пробирку с подготовленным ацетонитрильным раствором после растворения вносили с помощью градуированной микропипетки 0,05 мл 1-метилимидазола. Пробирку закрывали, тщательно перемешивали содержимое в течение 5–10 с, обрабатывали ультразвуком, центрифугировали и помещали в холодильник при 0 °С на 10–15 мин. Готовили реакционную смесь из трифторуксусного ангидрида и ацетонитрила в соотношении 1 : 2 и помещали ее в холодильник при 0 °С на 10–15 мин.

После охлаждения в пробирку с образцом вносили 0,150 мл охлажденной реакционной смеси. Пробирку закрывали, перемешивали содержимое, обрабатывали ультразвуком, центрифугировали и выдерживали в холодильнике в течение 1 ч.

*Условия хроматографирования проб с авермектином и обработка результатов:* жидкостной хроматограф Ди Pont 8800 (США) с флуоресцентным детектором Kratos-Sthaeffel FS 950 (Англия); металлическая колонка Диасорб-130-С 16Е 250x4 мм, 6 мм («БиоХимМак», Россия); подвижная фаза метанол:вода (98 : 2); скорость подвижной фазы 2 мл/мин.; длина волн возбуждения 365, эмиссии 470 нм; время удерживания  $H_2B_{16}$  16,6,  $H_2B_{1a}$  18,6 мин.

Содержание авермектина в анализируемых пробах рассчитывали по формуле (1), где  $X$  – содержание авермектина в анализируемой пробе, нг/г;  $S_1$  – площадь пиков фракции  $H_2B_{1a}$  в стандарте,  $mm^2$ ;  $S_2$  – площадь пиков фракции  $H_2B_{16}$  в пробе,  $mm^2$ ;  $C$  – количество стандарта в пробе, вносимой в хроматограф, нг;  $V_1$  – объем пробы, вносимой в хроматограф (50 мкл);  $V_2$  – общий объем пробы (0,7 мл);  $P$  – масса анализируемой пробы, г.

Для изучения фармакокинетики ивермектина разработаны разные методы его выявления в органах и тканях, сыворотке кро-



ви и молоке. Однако многие методы из-за своей сложности и недостаточной чувствительности малоэффективны.

А.В. Григорьев и др. (2004) разработали методику определения ивермектина в сыворотке крови животных и продуктах ветеринарно-санитарного надзора после применения различных лекарственных форм на основе ивермектина.

Метод определения концентрации ивермектина в крови и молоке животных основан на определении количественного содержания флуоресцентного производного ивермектина с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на колонке с обращенной фазой с применением флуоресцентного детектора.

Подготовка проб заключается в экстракции ивермектина органическим растворителем из исследуемого образца животного происхождения, очистке путем твердофазной экстракции и получении флуоресцентного производного ивермектина обработкой трифторуксусным ангидридом в присутствии 1-метил-имидазола.

Детектирование ведется по интенсивности флуоресценции при длинах волн возбуждения и эмиссии 365 и 470 нм, соответственно. Чувствительность метода составляет 2 нг в пробе, нанесенной на колонку.

Пробы крови в объеме 9 мл отбирали в центрифужные пробирки, содержащие 1 мл 3 %  $\text{Ca}_2\text{ЭДТА}$ , 0,9 %  $\text{NaCl}$  и 500 нг абамектина. Полученные образцы центрифугировали 15 мин при 2000 об/мин. Затем 1 мл плазмы помещали в центрифужную пробирку, добавляли 2 мл метанола, тщательно перемешивали на Vortex и центрифугировали 30 мин при 6000 об/мин. Супернатант фильтровали через мембранный фильтр (размер пор 0,45 мкм) типа «Свиннекс» и наносили на патрон для твердофазной экстракции Chromabond C8 100 mg, предварительно промытый 1 мл метанола. Промывка патрона и нанесение образцов осуществляли самотеком. Раствор после патрона отбрасывали. Патрон сушили азотом 2 мин при 5 атм. и промывали 1 мл метилтретбутилового эфира. Элюат собирали в пробирку с притертой пробкой. В элюат добавляли 50 мкл 1-метил-имидазола, перемешивали, вносили 50 мкл трифторуксусного ангидрида, перемешивали еще раз и отстаивали до образования маслообразного осадка и просветления надосадочного слоя. Из надосадочного слоя осторожно отбирали 100 мкл раствора и переносили в пробирку с притертой пробкой, содержащую 1 см<sup>3</sup> ацетонитрила. После проведения всех вышеперечисленных процедур образец готов для ВЭЖХ анализа.

В качестве стандартных растворов используют шесть образцов крови с известными концентрациями ивермектина и аба-

мектина. Для этого в центрифужных пробирках готовят шесть водных растворов объемом 1 мл, содержащих 3 % Na<sub>2</sub>ЭДТА, 0,9 % NaCl, ивермектин (0, 10, 50, 100, 500, 1000 нг, соответственно) и абамектин 500 нг. pH растворов доводят до 7,4 раствором NaOH. Ивермектин и абамектин добавляют в виде аликвот ацетонитрильных растворов. Конечное содержание ацетонитрила не должно превышать 0,1 % для предотвращения гемолиза крови.

В пробирки с приготовленными растворами отбирали по 9 мл крови, получая шесть стандартных образцов крови с концентрациями ивермектина 0, 1,5, 10, 50, 100 и абамектина 50 нг/мл. Дальнейшую подготовку проб проводили аналогично образцам крови.

Хроматографический анализ проводили на ВЭЖХ системе «Стайер», состоящей из ВЭЖХ насоса серии 2, флуориметрического детектора модели 121, колонки Luna C18(2) 5 μm 150x2,0 mm. Подвижная фаза – ацетонитрил: метанол – 5 : 4, скорость потока 300 мкл/мин. Объем инжестируемой пробы 20 мкл. Детектирование вели по интенсивности флуоресценции производных ивермектина и абамектина (компоненты В<sub>1а</sub>) при длинах волн возбуждения и эмиссии 365 и 470 нм соответственно.

Для получения достоверных результатов проверяют линейность калибровочной кривой, построенной по отношению площадей хроматографических пиков ивермектина и абамектина (компоненты В<sub>1а</sub>) от концентрации ивермектина.

Строят кривую зависимости коэффициента аппроксимации  $k_f$  от содержания ивермектина в стандартном образце крови. Для этого  $k_f$  рассчитывают по формуле

$$k_f = \frac{S_{cm}^A \times C_{cm}^I}{S_{cm}^I},$$

где  $S_{cm}^A$  – площадь хроматографического пика абамектина в стандартном образце крови;  $C_{cm}^I$  – содержание ивермектина в стандартном образце крови, нг/мл;  $S_{cm}^I$  – площадь хроматографического пика ивермектина в стандартном образце крови.

Полученную зависимость аппроксимировали (достоверность аппроксимации  $R^2 \geq 0,98$ ) по уравнению

$$k_f = a \times \ln(C_{cm}^I) + b,$$

где  $a, b$  – эмпирически подобранные константы;  $C^I_{cm}$  – концентрация ивермектина в стандартном образце крови, нг/мл.

Средний коэффициент  $k_f$  рассчитывают по формуле

$$k_f = \frac{\sum_{i=1}^n k_{fi}}{n},$$

где  $k_{fi}$  – коэффициент, соответствующий  $i$ -му стандартному образцу крови;  $n$  – количество стандартных образцов крови, содержащих ивермектин.

Содержание ивермектина (нг/мл) в исследуемом образце крови находят по формуле

$$C = \left( a \times \ln \left( \frac{S^I_{обр}}{S^A_{обр}} \times k_f \right) + b \right) \frac{S^I_{обр}}{S^A_{обр} \times 0,9},$$

где  $S^I_{обр}$  – площадь хроматографического пика ивермектина в исследуемом образце крови;  $S^A_{обр}$  – площадь хроматографического пика абамектина в исследуемом образце крови;  $a, b$  – эмпирические константы, вычисленные ранее;  $k_f$  – средний коэффициент, вычисленный ранее; 0,9 – коэффициент разведения.

Метод определения содержания ивермектина в молоке аналогичен методу определения содержания его в крови, за исключением того, что антикоагулянт ( $\text{Na}_2\text{ЭДТА}$ ) не применяют и пробы молока не центрифугируют.

### 6.3. Пиперазины

Несмотря на широкое применение в ветеринарии и медицине солей пиперазина методы анализа их в продуктах животноводства разработаны недостаточно. Методы титрации не обладают высокой чувствительностью и избирательностью определения, поэтому их не используют на практике.

Пиперазин гексагидрат поглощает неспецифичной коротковолновой части УФ-спектра, что препятствует его определению с помощью спектрофотометрических методов анализа, жидкостной

хроматографии с УФ-детектором и тонкослойной хроматографии с хроматоскопическим определением положения пятен на пластинке. Известны методы анализа пиперазина методом газожидкостной хроматографии в виде нитрозаминов (В.А. Dawson, R.C. Lawrence, 1987) или ацетилованных производных (N. Fresenius, 1988).

И.Е. Шумакович в 1993 г. (отчет ВИГИСа, неопубл.) определяла микроколичества пиперазина гексагидрата в пробах животного происхождения методом реакционной газожидкостной хроматографии с извлечением препарата из проб изопропиловым спиртом и очистки экстракта перераспределением в системе ацетонитрил-гексан. Нижний предел определения – 0,5 мг/кг. Степень определения –  $80 \pm 5,0$  %.

*Реактивы и растворы.* Изопропиловый спирт х.ч.; ацетонитрил х.ч.; гексан х.ч.; метанол х.ч.; пиридин ч.д.а.; уксусный ангидрид х.ч.; смесь для ацетилирования (уксусный ангидрид и пиридин) в соотношении 3 : 2; натрий серноокислый безводный ч.д.а.; стандартный раствор пиперазина гексагидрата безводный ч.д.а.

*Приборы и посуда.* Хроматограф «Chrom-5» с плазменно-ионизационным детектором; хроматографическая колонка стеклянная длиной 3 м и внутренним диаметром 3 мм; весы аналитические; гомогенизатор; прибор для встряхивания; вакуумный ротационный испаритель; насос водоструйный; колба коническая на 100 мл; воронки химические; фильтры бумажные; колбы круглодонные со шлифами на 50 и 100 мл; воронки делительные на 250 мл; цилиндры на 100 мл; пипетки на 0,2 и 2 мл; микрошприц на 10 мкл.

*Ход анализа. Экстракция и очистка экстракта.* Анализируемую пробу животной ткани (мышцы, печень, легкие, сердце и др.) массой 5–10 г (точная навеска) гомогенизируют и помещают в коническую колбу на 100 мл, заливают 20 мл изопропилового спирта и экстрагируют при постоянном встряхивании в течение 60 мин. Экстракт фильтруют через бумажный фильтр в коническую колбу на 100 мл, а пробу повторно заливают 20 мл изопропилового спирта и экстрагируют при постоянном встряхивании в течение 30 мин. Экстракты объединяют в круглодонной колбе.

Экстракт упаривают досуха на ротационном испарителе. Остаток последовательно растворяют в 20 мл ацетонитрила и 20 мл гексана и количественно переносят в делительную воронку. После осторожного перемешивания слои дают разделиться. Верхний гексановый слой отбрасывают. Переэкстракцию с гексаном

повторяют дважды. Ацетонитрильный слой переносят через бумажный фильтр с безводным серноокислым натрием в круглодонную колбу на 50 мл и упаривают досуха в вакууме при температуре не выше 40 °С. Сухой остаток ацетилируют, для чего колбу обмывают 0,2 мл метанола и 0,2 мл смеси уксусного ангидрида:пиримидина (3 : 2) и выдерживают 30 мин при температуре 60–70 °С. Продукт реакции упаривают досуха на ротарном испарителе при температуре 70–80 °С и растворяют в 0,2 мл метанола. Аналогично ацетилируют 0,2 мл стандартного раствора пиперазина гексагидрата.

*Условия хроматографирования:* газожидкостной хроматограф типа «Chrom-5» с плазменно-ионизационным детектором; стеклянная колонка длиной 3 м и внутренним диаметром 3 мм; сорбент (0,125–0,15) с нанесенной неподвижной фазой ХЕ–60 (5 % от массы носителя); скорость подачи азота 40 мл/мин.; температура инжектора 245, термостата 210, детектора 250 °С; объем вводимой в хроматограф пробы 2–10 мин; скорость протяжения ленты самописца 0,15 см/мин; время удерживания ацетилированного производного пиперазина 7 мин.

*Обработка результатов анализа.* Количественное определение пиперазина гексагидрата проводят по его ацетилированному производному. Содержание пиперазина гексагидрата в пробе (X, мг/кг или мкг/г) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{H_2 \times C \times V}{H_1 \times P \times V_1},$$

где  $H_1$ ,  $H_2$  – высота пика анализируемого производного пиперазина в стандарте и пробе, мм;  $C$  – содержание препарата в стандартном растворе, введенном в хроматограф, мкг;  $V$  – объем конечного раствора, из которого отбирают аликвоту для хроматографирования, мкл (200–500 мкл);  $V_1$  – объем аликвоты, вводимой в хроматограф, мкл (2–10 мкл);  $P$  – масса анализируемой пробы, г.

## 6.4. Пиримидины

Определение остаточных количеств пирантел тартрата в органах и тканях овец, леченных пирителом, проводили методом тонкослойной хроматографии, стандартизированным R. Gauch et al. (1983), Т.С. Новик, Н.Н. Савченко (1986) для изучения фармакокинетики пирантел тартрата в организме животных.

Изучение сроков выведения пирантел тартрата из организма овец провели на 18 цыгайских валухах в возрасте 10–12 мес, спонтанно инвазированных стронгилятами пищеварительного тракта. Пирантел фирмы «ЛЕК» (Словения) задавали овцам индивидуально перорально однократно в рекомендованной фирмой терапевтической дозе 25 мг/кг по ДВ из расчета 2 г 12,5%-ного порошка на 10 кг массы тела. Двум контрольным валухам препарат не назначали. Животных по 3 головы убивали через 1, 3, 5, 7, 10 и 14 сут после введения препарата. Для исследований на содержание пирантел тартрата после убоя овец брали кусочки печени, почек, мышечной и жировой ткани (околопочечной), легких, а также кровь, желчь и фекалии. До исследования пробы органов и тканей хранили в холодильнике при температуре – 20 °С.

Принцип метода основан на экстракции пирантел тартрата из тканей 0,1 Н раствором соляной кислоты, обезжириванием экстракта путем вымораживания на холоде, очистке экстракта рядом перераспределений между различными растворителями и хроматографирование в тонком слое силикагеля на пластинках «Силуфол».

Определяемость метода 85%, чувствительность – 0,05 мг/кг.

*Растворители и реактивы:* ацетон х.ч.; натрий серноокислый безводный; 0,1 Н HCL; хлористый натрий; этиловый эфир; гексан; 1%-ный раствор FeCl<sub>3</sub>; ацетонитрил; стандартный раствор пирантел тартрата (42,8 мг в 1 л метанола).

*Приборы и посуда:* камеры для хроматографирования; аппарат для выпаривания растворов; пластинки для хроматографирования «Силуфол»; весы аналитические; делительные воронки на 50 мл; химические мерные цилиндры на 100 мл; конические колбы с притертой пробкой на 250 мл; плоскодонные колбы на 250 и 40 мл; микропипетки на 100 и 200 мкл; водяная баня; аппарат для встряхивания; ротационный аппарат.

*Ход анализа:* измельченную ткань животного происхождения (навеска 10–20 г) помещают в колбу на 250 мл, добавляют 1 мл 0,1 Н HCL и 30 мл ацетона и помещают при периодическом помешивании при 40–50 °С в водяную баню на 30 мин. Экстракт декантируют через бумажный фильтр, помещая в колбу на 250 мл и обезжиривают путем вымораживания. Переэкстракцию проводят путем добавления 0,1 Н HCL, 0,25%-ного раствора хлористого натрия, этилацетата. Верхнюю фазу органического растворителя отделяют, предварительно освободившись от водной фазы путем добавления 5 мл этилацетата (пирантел тартрат переходит в этилацетат). Далее проводят хроматографирование в условиях двух-

мерной тонкослойной хроматографии. Первая система – эфир : гексан, вторая – ацетон : гексан. Окрашивают хроматограмму  $\text{FeCl}_3$  и помещают на 15 мин в сушильный шкаф при  $60^\circ\text{C}$  для выявления пятен фиолетового цвета.

Количественное определение пирантел тартрата проводят путем измерения площадей и измерения количества препарата (мкг) по калибровочному графику, предварительно построенного, исходя из заведомо известных концентраций препарата. Кроме того, определение пирантел тартрата возможно путем сравнения площадей пятен пробы и стандарта.

Содержание пирантел тартрата в анализируемых пробах (X, мг/кг) рассчитывают по формуле

$$X = \frac{A \times 2}{B \times 1}, \quad (2)$$

где A – содержание пирантел тартрата в стандартном растворе, мкг; B – масса анализируемой пробы, г; 1 – площадь пятна стандартного раствора, мм; 2 – площадь пятна пробы, мм.

## 6.5. Хлорированные углеводороды

Для исследований брали кусочки печени, сердца, крови, молока и почек массой по 10 г в разные сроки после дачи антитрема в дозе 0,2 г/кг. Затем пробы измельчали, помещали в плоскодонную колбу емкостью  $50\text{ см}^3$ , добавляют  $30\text{ см}^3$  ацетона и экстрагируют препарат 1,5–2 ч при комнатной температуре при периодическом встряхивании, далее колбу с экстрактом оставляют на 24 ч при температуре  $2\text{--}4^\circ\text{C}$ . По окончании раствор декантируют через бумажный фильтр в делительную воронку емкостью  $250\text{ см}^3$ . Колбу споласкивают ацетоном. К экстракту добавляют  $150\text{ см}^3$  25%-ного хлористого натрия и  $30\text{ см}^3$  гексана, тщательно перемешивают содержимое в течение 5 мин. Дают слоям разделиться и переносят содержимое в другую воронку: антитрем экстрагируют гексаном (один раз  $30\text{ см}^3$ ).

Гексановые экстракты выпаривают досуха, растворяют в  $0,3\text{ см}^3$  гексана и проводят хроматографию. Экстракт наносят на хроматографическую пластинку «Силуфол» с помощью микропипетки по  $0,3\text{ см}^3$ . Хроматограмму развивают в системе гексан. После поднятия фронта растворителя на 10 см хроматограмму подсушивают и затем облучают УФ-светом до появления пятен фиолетового цвета и опрыскивают 1%-ным раствором  $\text{AgNO}_3$  и

далее облучают УФ-светом. Пятна вырезают, переносят на миллиметровую бумагу, обводят и вычисляют их площадь (Н.Н. Савченко, 1990). Нижний предел определяемости в пробах – 0,05 мг/кг.

## 6.6. Салициланилиды

Определение фенасала в мясе рыб проводят методом УФ-спектрофотометрии (И.Е. Шумакович, перс. сообщ.). На 1, 5, 10, 15, 20-е сутки после однократного применения 6%-ной кормолецарственной смеси с фенасалом в терапевтической дозе 120 мг/кг проводят отлов по пяти годовиков карпа. В эти же сроки определяют количество фенасала в воде и водорослях. В качестве контроля используют рыбу и пробы воды и водорослей, отобранные до начала опыта.

*Реактивы и оборудование:* ацетон ч.д.а.; этилацетат ч.д.а.; н-гексан ч.д.а.; ацетонитрил ч.д.а.; 0,1н HCl, приготовленный стандарт титра; безводный сульфат натрия; вакуумный водоструйный насос; весы аналитические; роторный испаритель; аппарат для встряхивания; УФ-спектрофотометр.

*Методика определения фенасала.* 10 г гомогенизированного мяса рыб (карпа), взвешенного с точностью до второго знака после запятой, помещают в стеклянный стакан вместимостью 100 мл, добавляют 1 мл 0,1 н HCl, 20 мл ацетона и экстрагируют фенасал при встряхивании на аппарате в течение 1 ч при комнатной температуре. Экстракт фильтруют под вакуумом через воронку Бюхнера в колбу Вюрца. Остаток на фильтре промывают 10 мл ацетона. Фильтрат переносят в делительную воронку вместимостью 100–250 мл, добавляют 20 мл 0,1 н HCl, 30 мл этилацетата и осторожно встряхивают в течение 1 мин. Водную фазу экстрагируют еще два раза порциями по 20 мл этилацетата. Верхний слой органического растворителя фильтруют через безводный сульфат натрия в коническую колбу вместимостью 100 мл. Фазу органического растворителя выпаривают на роторном растворителе в круглодонной колбе до жирного остатка. Колбу обмывают 20 мл гексана и 2 раза порциями по 10 мл ацетонитрила. Оба раствора помещают в делительную воронку вместимостью 100 мл и встряхивают в течение 1 мин. Слой гексана после деления фаз отбрасывают. Ацетонитрил еще раз промывают, встряхивают с 10 мл гексана, переносят в круглодонную колбу и выпаривают досуха. Остаток на колбе обмывают 5 мл ацетона, 0,1 н HCl и 0,1 мл моноэтаноламином. УФ-спектр полученного раствора снимают в



диапазоне длин волн 340–450 нм в кюветах толщиной поглощающего слоя 1 см относительно аналогично приготовленного растворителя. Максимум или плечо в области 370–380 нм прописывают в присутствии фенасала. Чувствительность обнаружения фенасала – 10 мкг в пробе или 1 ppm. Удельный показатель поглощения фенасала в ацетоне после добавления моноэтаноламина  $E = 29083$ . По этой методике определяется до 90 % содержащегося в пробе фенасала.

## 6.7. Дифенилсульфиды

Остаточные количества битионола в органах и тканях овец и кроликов были изучены радиоактивным методом (Л. Василюскас, 1969; А.Й. Вишняускас и др., 1978). Битионол сульфоксид в дозе 40 мг/кг выводится из организма через 95 ч в основном целой молекулой (J.C. Gederain et al., 1969). Кроме того, в ВИГИСе ранее был разработан метод тонкослойной хроматографии для определения остаточных количеств битионола после лечения платенолом (Л.А. Лаптева, М.Б. Мусаев, 1996). Учитывая сложность радиоактивного метода авторами подобран как более приемлимый и чувствительный для данного препарата метод тонкослойной хроматографии.

Для исследования на содержание сульфоксида битионола после убоя животных, спонтанно инвазированных стронгилятами пищеварительного тракта и дегельминтизированных левацидом в терапевтической дозе, берут кусочки печени, сердца, почек, мышц, жира, легких, а также кровь, желчь и фекалии. До исследования пробы органов и тканей хранят в холодильнике при температуре – 20 °С.

Принцип метода основан на извлечении сульфоксида битионола из анализируемых проб ацетоном с добавлением 5 капель 0,1 N уксусной кислоты, очистке полученного экстракта в системе ацетонитрил-гексан, хроматографировании в тонком слое силикагеля на пластинках «Силуфол», идентификации пятна на пластинке проявляющим реактивом (1%-ным раствором хлорного железа) и определении сульфоксида битионола. Чувствительность метода 0,05 мг/кг; определяемость 80,0±5,0 %.

*Реактивы:* ацетон; натрий серноокислый безводный; этиловый эфир уксусной кислоты; ацетонитрил; стандартный титр 0,1 N раствора  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ; 1%-ный раствор хлорного железа в дистиллированной воде.

*Оборудование:* аппарат для встряхивания; ротационный аппарат; весы аналитические; делительные воронки на 250 мл; химические мерные воронки на 50 мл; колбы конические с притертой пробкой на 250 мл; химические мерные цилиндры на 100 мл; плоскодонные колбы со шлифтом на 10 и 150 мл; пипетки на 0,1; 0,2 и 0,5 мл; камеры для тонкослойной хроматографии.

*Ход определения:* измельченные пробы органов и тканей животных массой 10 г помещают в плоскодонную колбу на 100 мл, вносят 5 капель 0,1 N  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , при постоянном встряхивании добавляют 50 мл ацетона и экстрагируют 1,5 ч. Экстракт фильтруют через бумажный фильтр в круглодонную колбу объемом 250 мл, к фильтрату добавляют 30 мл ацетона и повторно экстрагируют 30 мин, затем экстракты объединяют в круглодонной колбе. Объединенные экстракты упаривают в ротационном аппарате до 0,5 мл, добавляют 30 мл ацетонитрила и переносят в делительную воронку на 250 мл. Туда же добавляют 30 мл гексана и осторожно встряхивают в течение 2 мин. После разделения слоев нижний ацетонитрильный слой переносят в круглодонную колбу через бумажный фильтр, заполненный на  $2/3$  сернокислым безводным натрием и упаривают содержимое до объема 0,3–0,4 мл.

*Хроматографирование.* На пластинку «Силуфол», предварительно выдержанную в сушильном шкафу при температуре  $120^\circ\text{C}$  в течение 20 мин, наносят 0,3 мл экстракта пипеткой на 0,1–0,4 мл. Остаток экстракта из пипетки смывают ацетонитрилом и также наносят на пластинку так, чтобы диаметр пятна не превышал 1 см. Пластинку помещают в хроматографическую камеру № 1 со смесью эфир:этанол (1 : 1). Когда фронт растворителя поднимается до верхнего края пластинки, ее вынимают и высушивают на воздухе. После высыхания на нее параллельно с опытным пятном наносят стандартный раствор битионола в ацетонитриле и помещают в хроматографическую камеру № 2 со смесью этилацетат:гексан (2 : 1). После поднятия фронта растворителя до 10 см, пластинку вынимают из камеры и высушивают на воздухе. Зоны локализации битионола обнаруживают после опрыскивания хроматограммы раствором  $\text{FeCl}_3$  в виде пятна фиолетового цвета.

*Обработка результатов.* Количество сульфоксида битионола в пробе определяют по формуле (2).

# Глава 7

## Эффективность антигельминтиков

### 7.1. Бензимидазолы

**Албендазол.** Является антигельминтиком широкого спектра действия. По данным J.C. Williams et al. (1977, 1981) албендазол в дозе 7,5 мг/кг эффективен при цестодозах и нематодозах пищеварительного тракта и легких, включая остертагиоз II типа. Он менее эффективен против гемонхов, диктиокаул и слабо действует на трихоцефал. Разные результаты получены при испытании препарата против личинок 4-й стадии остертагий.

Албендазол рекомендуется применять при фасциолезе жвачных животных. Однако эффективность его недостаточна против неполовозрелых фасциол (R.A. Knight, M.L. Colglazier, 1976; R.C. Van Schalkwyk et al., 1979; D.R. Johns, S.J. Dickersen, 1979).

Албендазол в дозе 50 мг/кг показал эффективность при цистицеркозе телят (*Taenia saginata larvae*), вызывая снижение жизнеспособности цистицерков и быстрое восстановление повреждений (S. Lloyd et al., 1978). Для лечения крупного рогатого скота при фасциолезе доза албендазола должна повышаться в 2 раза, т. е. составлять 15 мг/кг. При спонтанном фасциолезе крупного рогатого скота, вызванном *F. hepatica*, эффективность албендазола была равной 57–63 %. По данным R.E. Bradley et al. (1981) не получено эффекта албендазола при повышении дозы на крупном рогатом скоте до 75 мг/кг. Албендазол имеет индекс безопасности, равный 10 при цестодозах и нематодозах крупного рогатого скота и 5 при фасциолезе. Албендазол не применяют лактирующим коровам, молоко которых используют для питания человеку. Стельным коровам и телкам препарат не назначают в первый месяц беременности, не рекомендуют также применять его за 14 сут до убоя животных на мясо.

Албендазол в дозах 5–10 мг/кг испытан во многих странах мира и проявил широкий спектр антигельминтного действия на крупном рогатом скоте, инвазированном *F. hepatica* (D.G. Bennett, 1979; V.J. Theodorides, J.E. Freeman, 1980), *Fascioloides magna* (N.C. Ronald, T.M. Craig, R.R. Bell, 1979; J.H. Arundel, A.N. Harmir, 1982), *Ostertagia spp.*, в том числе гипобиотических личинок (J.C. Williams et al., 1981), стронгилятами пищеварительно-го тракта (V.J. Theodorides, 1977), *Dictyocaulus viviparus* (G.W.

Benz, J.V. Ernst, 1978), мониезиями и другими видами цестод (H. Ciordia, H.C. McCampbell, J.A. Stuedemann, 1978), цистицерками *T. saginata* (S. Lloyd, 1978).

R.P. Herd, L.E. Heider (1985) проводили специальный опыт по профилактике гельминтозов телок с применением албендазола. Албендазол в дозе 7,5 мг/кг задавали телкам на 3 и 6-й неделе выпаса. Прирост массы тела у леченых телок был на 28,9 % выше, чем у нелеченых, а контаминация пастбища, на котором выпасались леченые телки, снизилась в 7 раз.

S.C. Misra et al. (1989) испытывали валбазен на 18 головах крупного рогатого скота, 18 буйволах и 12 козах, инвазированных *F. gigantica*, в дозе соответственно 15, 15 и 7,5 мг/кг. Препарат оказал 96–97%-ный эффект.

При применении коровам болюсов албендазола (600 мг в болюсе) при фасциолезе получено значительное снижение количества яиц фасциол, повышение удоев молока на 5,2; 5,4 и 5,7 л через соответственно 2, 3 и 4 недели после лечения. Отмечено также улучшение качества молока и повышение содержания в нем белка, жира и других веществ (P. Kumar, S.P. Pachauri, 1989).

Албендазол оказался неэффективным против шистосом крупного рогатого скота (N. Upatoom, 1989).

C. Longin-Sauvageon, J.C. Beguin, M. Florent (1990) при применении коровам 9 антигельминтиков: албендазола, оксиклозанида, нетобимины, тиабендазола, левамизола, фебантела, фенбендазола, оксфендазола и тиофаната, в 1,5 раза увеличенных терапевтических дозах не установили их влияния на качество сыра.

При испытании албендазола, оксиклозанида, нетобимины, нитроксинила, клюзантела, тиофаната и гетолина не получено эффекта против парамфистом крупного рогатого скота (С. Mage, P.H. Reynal, 1990).

По данным А.К. Das et al. (1990) албендазол в форме болюсов в дозе 15 мг/кг показал 74,3%-ную эффективность при парамфистомозе крупного рогатого скота в Индии.

Р.К. Mohapatra et al. (1990) в опытах на крупном рогатом скоте при парамфистомозе получили 85,4%-ный эффект албендазола в дозе 15 мг/кг. Препарат хорошо переносился крупным рогатым скотом, в том числе беременными животными.

A.C. Pinheiro, F.A.M. Echevaria (1990) при испытании албендазола в дозах 5 и 7,5 мг/кг на 16 телятах, спонтанно инвазированных трихостронгилами, остертагиями, коопериями и гемонхами, получили 90%-ную и выше эффективность против первых трех видов и 81–88%-ную эффективность против гемонхов, что

свидетельствует о возможном создании штамма гемонхов, резистентного к албендазолу.

W.D. Liu et al. (1991) при испытании албендазола в дозе 20 мг/кг на яках получили эффект против личинок и взрослых гельминтов, равный соответственно *Dictyocaulus sp.* 90,6 и 100 %, *Ostertagia sp.* 99,8 и 100, *Trichostrongylus sp.* 99,8 и 100, *Cooperia sp.* 100 и 100, *Nematodirus sp.* 100 и 100, *Bunostomum sp.* 100 и 100, *Oesophagostomum sp.* 100 и 100, *Chabertia sp.* 100 (личинки), *Dicrocoelium sp.* 84,4 % (имаго). Яки хорошо переносили албендазол в дозе 100 мг/кг.

Болюсы пролонгированного действия с албендазолом в течение 4 месяцев пастбищного содержания снижали инвазированность телят и способствовали повышению прироста телят на 10,7 кг в конце пастбищного сезона по сравнению с нелечеными животными (Т. Schnieder, R. Lotze, M. Stoye, 1991).

Не отмечено разницы в эффективности албендазола в дозе 12,5; 15,0 и 17,5 мг/кг против *Eurytrema sp.* у крупного рогатого скота (I.V. Araujo, P.A. Belem, 1993).

Валбазен применяли лактирующим коровам в дозе 10 мг/кг. Через 30 сут у леченых коров отмечали улучшение показателей: удоев молока, уровня гемоглобина, содержания глюкозы, протеина и кальция в крови и значительное снижение количества яиц гельминтов, за исключением яиц фасциол, парамфистом и трихоцефалов. У нелеченых коров в г фекалий обнаруживали в среднем 1100 экз. яиц гельминтов (H.G. Bhongade et al., 1993).

G.D. Vassilev (1993) применял албендазол в сравнении с ивермектином по 2 и 3-кратной схеме дегельминтизации молодняка крупного рогатого скота. Прирост леченых животных был на 12,9 кг выше по сравнению с контролем.

О широком спектре антигельминтного действия албендазола сообщал И.А. Архипов (1995, 1998). Препарат в дозе 3,8 мг/кг эффективен против диктиокаул, нематодир, гемонхов, остертагий, кооперий, трихостронгил и мониезий и в дозе 7,5–10,0 мг/кг эффективен против фасциол. Однако албендазол в дозе 5 мг/кг и выше может обладать эмбриотропным действием. Поэтому автор рекомендует применять препарат только для молодняка жвачных животных.

На овцах албендазол был испытан впервые V.J. Theodorides et al. (1976), которые сообщали о его широком спектре антигельминтного действия, в том числе против желудочно-кишечных и легочных нематод, цестод, а также против фасциол. Препарат в дозе 3,8 мг/кг показал 90%-ную эффективность против имаги-

нальных и преимагинальных нематод пищеварительного тракта. Эффективность препарата в этой дозе против нематодуру, буностом, стронгилоидов и трихоцефал была несколько ниже. Албендазол также эффективен против взрослых фасциол. Однако при вспышках острого фасциолеза применять препарат не рекомендуется.

Минимально токсическая доза албендазола превышает в 10 раз терапевтическую дозу против нематод и в 5 раз – против фасциол. Максимально терапевтическая доза албендазола для овец составляет 53 мг/кг. Терапевтическое действие препарата на овец проявляется в дозе 11 мг/кг при даче на 17-е сут суягности (V.J. Theodorides, 1977). В связи с этим автор не рекомендует применять препарат в период осеменения овцематок и в первый месяц суягности, а также за 10 сут до убоя животных с целью недопущения попадания человеку препарата с мясом.

Албендазол по данным V.J. Theodorides et al. (1976) обладает более высокой эффективностью при фасциолезе овец, чем крупного рогатого скота. Так, по данным этих исследователей получена 100%-ная эффективность албендазола в дозе 10 мг/кг при фасциолезе овец. Н. Herlich (1977) получил 54%-ную эффективность албендазола в дозе 15 мг/кг при фасциолезе крупного рогатого скота.

Высокая эффективность албендазола получена при испытании его на овцах против *F. hepatica* (D.R. Johns, S.J. Dickersen, 1979), *D. lanceatum* (N. Dzakula, D. Rapic, 1984), *Moniezia expansa* и других видов цестод (V.J. Theodorides, T. Nawalinski, J. Chang, 1976), *D. filaria* и других легочных нематод (C.D. Cordero et al., 1980), желудочно-кишечных стронгилят (J.A. Bogan, 1979).

R.S. Rew, R.A. Knight (1980) установили, что дача албендазола в дозе 3 мг/кг в течение 35 сут профилактирует заражение овец *F. hepatica*. В последующих опытах на крупном рогатом скоте препарат не оказал профилактического эффекта (R. Fetterer, R.S. Rew, R.A. Knight, 1982). Разницу в эффективности албендазола на овцах и крупном рогатом скоте авторы объясняют разной концентрацией препарата в крови. У овец в крови обнаруживают в основном сульфоксид и сульфон албендазола и в незначительном количестве албендазол. В крови крупного рогатого скота сульфоксид албендазола присутствует в меньшем количестве, чем в крови овец.

В опытах P.C. Schalkwyk et al. (1981) албендазол в дозе 3,8 мг/кг оказался неэффективным против тизаниезий у ягнят.

Высокая эффективность албендазола в дозе 7,5 мг/кг получена при диктиокаулезе, мониезиозе, остертагиозе, коопериозе, гемонхозе и трихостронгилезе овец. Несколько ниже была эффективность препарата против фасциол и слабой – при трихоцефалезе овец (В.С. Шеховцов, Л.И. Луценко, Т.Е. Мишарева, 1990).

Получено существенное снижение количества яиц стронгилят в фекалиях овец, улучшение состояния животных, повышение приплода и прироста массы тела при применении болюсов пролонгированного действия с албендазолом (С. Mage, 1990).

С. Mage, F. Pothier (1990) испытывали албендазол в форме болюсов пролонгированного действия на 104 овцах. Оплодотворяемость овцематок составила 88,4 %. От леченых овцематок получили больше ягнят. Продуктивность овцематок была выше на 25 %, а инвазированность снизилась на 96 %.

С. Bauer (1990) получил 100%-ную эффективность албендазола в дозе 3,8 мг/кг при мониезиозе ягнят, вызванном *M. expansa*.

Об эффективности албендазола против трематод, цестод и нематод указывали также А.М. Bercold, А. Korolkovas (1991).

Х.К. Nan, J.X. Nian, D. Cai (1991) для лечения эхинококкоза овец использовали албендазол в дозе 15–30 мг/кг с 1–2-месячным интервалом в течение 4 мес и получили 65–100%-ный эффект.

Y.M. Li et al. (1990) получили положительные результаты при лечении эхинококкоза овец албендазолом в дозе 50 мг/кг в форме инъекций.

К. Khallaajoune, В.Е. Stromberg (1992) при испытании албендазола в дозе 5 мг/кг в эндемичном районе на овцах, спонтанно инвазированных *F. hepatica*, легочными и кишечными нематодами, отмечали улучшение клинического состояния овец и повышение прироста массы тела на 13,07 кг больше, чем у нелеченых за 7-месячный период.

В опытах на 578 овцах при дикроцелиозе албендазол в дозе 7,5 мг/кг привел к снижению количества яиц трематод в течение года и, особенно, после окота овцематок. Молочная продуктивность и плодовитость леченых овцематок была выше соответственно на 3 и 5,2 % (А.Л. Garcia Perez et al., 1993).

В опытах на 112 овцах, спонтанно инвазированных дикроцелиями, албендазол в дозах 15 или 20 мг/кг показал высокий эффект. Нетобимин в дозе 20 мг/кг был менее эффективным. Люксабендазол в дозе 10 мг/кг проявил 59%-ный эффект (R. Schuster, Т. Niepe, 1993).

Албендазол в дозе 15 мг/кг проявил 83%-ный эффект против *Skrjabinotrema ovis* (N. Anderson et al., 1993).

В опытах, проведенных M. Ghouse, K.T. Radhakrishnan (1993) на 42 овцах и 27 козах, спонтанно инвазированных гемонхами, трихостронгилами и эзофагостомами, албендазол в дозе из расчета 1,5 мл 2,5%-ной суспензии на 5 кг массы тела показал 100%-ный эффект. У животных контрольной группы обнаруживали в среднем по 1260 яиц нематод в г фекалий.

А. Mijovic (1993) применял албендазол в форме 5%-ной суспензии (монил) в дозе 7,5–8,5 мг/кг двукратно с 20-дневным интервалом при дикроцелиозе, легочных и желудочно-кишечных нематодозах. Через 20 сут после первой дегельминтизации яиц в фекалиях овец не находили. Через 50 сут после второй дачи препарата в фекалиях обнаруживали единичные экземпляры яиц дикроцелий и желудочно-кишечных нематод.

J. Corba et al. (1993) испытали на овцах албендазол в дозе 5 мг/кг в форме 2,5%-ной суспензии алдифала (Словения) и получили эффект, равный против *Strongyloides papillosus* 95,1 %, *D. filaria* 97,1, *Fasciola sp.* 79,2, *Dicrocoelium sp.* 63,5 %. В дозе 10 мг/кг эффективность албендазола составила против стронгилоидов 99,4 %, мониезий 100, фасциол 92,3 и дикроцелий 97,6 %. Побочного действия препарата не отмечали.

Албендазол успешно применяют в форме болюсов пролонгированного действия (профтрил) для снижения заражения овец, оленей нематодами легких и пищеварительного тракта. Болюсы профтрил, содержащие 3,8 г албендазола, назначали перед выгоном животных на пастбище и они значительно предотвращали заражение животных в течение 103 сут. Олени, получавшие болюсы с албендазолом, имели массу тела на 7,5 кг больше (A.P. Rhodes, 1993).

В условиях Индии B.S. Gill (1993) отмечал создание штаммов нематод пищеварительного тракта овец, устойчивых к действию албендазола. Эффективность албендазола в дозе 5 мг/кг была равной только 42–51 %.

Эффективность албендазола в дозе 4,75 мг/кг на 120 овцах составила 99 % против гемонхов, остертагий, кооперий, буностом и хабертий, 93 % – против трихоцефал, 88 % – против мониезий, диктиокаулов, мюллерий, цистокаулов при учете через неделю после лечения. В дозе 9,5 мг/кг препарат оказал 100%-ный эффект против дикроцелий, цестод и нематод (G. Traldi et al., 1994).

И.А. Архипов (1995, 1996), И.А. Архипов, И.Н. Аксенова, Е.Р. Басанов (1996) испытали албендазол (валбазен) в форме



1,9%-ной суспензии в дозе 3,8 мг/кг при смешанной инвазии овец, вызванной мониезиями и стронгилятами пищеварительного тракта. Количество яиц мониезий и стронгилят в фекалиях овец после лечения снизилось соответственно на 92,6 и 95,5 %. Побочного действия у препарата не отмечали.

К. Chroust (1996) испытал албендазол в дозе 5 мг/кг на овцах и в дозе 7,5 мг/кг на крупном рогатом скоте и получил 96,2–100%-ный эффект при мониезиезе.

Н. Quiros Romero et al. (1996) испытали в условиях Мексики албендазол в дозе 20 мг/кг при дикроцелиозе овец и получили 76,8%-ную эффективность по данным учета количества яиц трематод в г фекалий.

Албендазол, включенный в нейтральные липосомы с низким уровнем фосфолипидов и примененный накожно в дозах 200, 150 и 75 мг/кг, проявил эффективность, равную 95,4; 100 и 84,2 % соответственно. Отрицательно заряженные липосомы при том же пути введения в дозе 75 мг/кг эффективны на 84,4 %. Липосомальный албендазол с высоким включением фосфолипидов в дозах 50 и 75 мг/кг проявил эффективность, близкую к 100 % (Т.С. Новик и др., 1997).

Свиньи. Первичные опыты V.J. Theodorides et al. (1976) показали, что албендазол в дозе 5–10 мг/кг эффективен против *Ascaris*, *Oesophagostomum* и *Trichuris*.

D.L. Furguson (1981) установил антигельминтную эффективность албендазола при метастронгилезе свиней. Кроме того, албендазол в опытах V.J.Theodorides, R.Rew (1988) проявил эффект при аскаридозе и зоофагостомозе свиней в производственных условиях.

P. Juris et al. (1990) при испытании вермитана (албендазола) в форме 10%-ного премикса в дозе 5 мг/кг получили 97,2–100%-ный эффект против *Ascaris suum*, 100%-ный против *Oesophagostomum sp.* и *Strongyloides ransomi* и 71,5–75,0%-ный против *Trichuris suis*.

G. Renmin et al. (1993) рекомендовали для дегельминтизации свиней применять албендазол в дозе 8 мг/кг двукратно с 2–3-месячным интервалом.

J. Voes, L. Erikson, P. Nansen (1996) при испытании овоцидной активности албендазола, пирантела памоата, ивермектина и пиперазина гидрохлорида отметили отсутствие такого действия у пиперазина, пирантела и ивермектина при введении их свиньям в терапевтической дозе против *A. suum*. Албендазол вызывает значительную задержку в развитии яиц *A.suum*.

Лошадьи. По данным M.L. Colglazier et al. (1977) албендазол обладает таким же спектром антигельминтного действия, как и мебендазол. Однако препарат не нашел широкого применения при гельминтозах лошадей.

В последующих опытах была подтверждена его эффективность на лошадях. Албендазол оказался эффективным против стронгилид лошадей (J.R. Georgi et al., 1980; Y. Han et al., 1982).

Верблюды. В опытах на 36 верблюдах албендазол в дозе 7,5 мг/кг проявил 100%-ную эффективность против *Haemonchus longistipes*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Strongyloides papillosus* (C.L. Yadav, S. Kumar, 1990).

S.R. Bansal et al. (1989) испытали албендазол в дозе 5 мг/кг на верблюдах и получили 100%-ную эффективность против трихостронгил, гемонхов, буностом, эзофагостом, стронгилоидов и нематодир. Препарат оказался неэффективным против трихоцефал.

Олени. Албендазол оказался эффективным препаратом в опытах на оленях. T. Qureshi, D.S. Davis, D.L. Drawe (1990) в течение 7 сут назначали албендазол оленям в дозе 5,0; 8,5 и 16,5 мг/кг. При учете эффективности через 7 недель получена 82–84%-ная эффективность препарата против *F. magna*.

G.E. Mylrea, R.C. Mulley, A.W. English (1991) при испытании албендазола в дозе 3,8 мг/кг два раза с интервалом 4 недели на 150 оленях не получили существенного снижения в количестве яиц стронгилят в фекалиях.

Птица. J.S. Tuli (1989) при испытании ряда антигельминтиков при цестодозах птиц получил 85%-ную эффективность албендазола против райллиетин птиц.

Валбазен в форме 2,5%-ной суспензии оказался эффективным для лечения легочных гельминтозов птиц (A. Jonescu, M. Dinu, 1990).

Л.П. Головкина и др. (1993) отмечали эффективность албендазола при нематодозах птиц.

Белые мыши. О лечении эхинококкоза мышей албендазолом сообщали H. Wen et al. (1990).

S.H. Xiao et al. (1990) в опытах на мышах изучали действие албендазола в дозе 300 мг/кг/сут и сульфоксида албендазола в дозе 150 мг/кг/сут в течение 1–7 сут. Гистохимические исследования показали, что после лечения значительно снижалось содержание гликогена в герминативном слое цист.

В опытах на мышах, экспериментально инвазированных *Trichinella spiralis*, албендазол в комбинации с мебендазолом (по 150

прм с кормом) в течение 10–20 сут показал эффект против разных стадий трихинелл (X.W. Liet et al., 1992).

Собаки и кошки. Албендазол в дозе 50 мг/кг 3 сут подряд оказал высокий эффект против *Toxocara canis* и *Ancylostoma caninum*. Эффективность албендазола в дозе 50 мг/кг в течение 14–21 сут против *Paragonimus kellicotti* кошек выражалась в снижении яйцепродукции, изменении в морфологии гельминтов и снижении патологических изменений в легких кошек (J.P. Dubey et al., 1978). Албендазол в дозе 25–50 мг/кг при даче 2 раза в сутки в течение 5 сут эффективен против *Filaroides hirthi* (J.R. Georgi et al., 1978).

Антигельминтная эффективность албендазола установлена в опытах на собаках против *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum*, *Filaroides hirthi*, *Capillaria plica*, *Paragonimus kellicotti* (J.R. Georgi et al., 1978; J.R. Georgi, 1978; J. Vanheerden, S.W. Petrick, 1980; C.R. Miller, 1979). Кроме того, препарат проявил эффективность в опытах на кошках при парагонимозе (К.Е. Johnson et al., 1981 и др.).

C. Milla et al. (1992) испытали дериват албендазола для лечения собак при токсокарозе, анкилостомозе и трихоцефалезе. Препарат оказался эффективным против анкилостом. Для лечения собак при токсокарозе и трихоцефалезе требуется повторное введение препарата.

B. Pall et al. (1995) получили 100%-ный эффект при токсокарозе собак после применения албендазола в дозе 20 мг/кг трехкратно в течение 3 сут.

Человек. Албендазол в дозе 400 мг 3 сут подряд был испытан на 870 пациентах при различных гельминтозах и показал 81–100%-ную эффективность против *A. lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *T. trichuira* (J.F. Rossignol, H. Maisonneuve, 1984). Доза албендазола 400 мг является терапевтической при кишечных нематодозах человека, что подтверждено опытами, проведенными во Франции, странах Западной Африки и в Китае (J.P. Couland, J.F. Rossignol, 1984) на 1455 пациентах. Албендазол в этой дозе эффективен против *T. saginata* (J.P. Couland, 1983) и *Hymenolepis nana* (J.F. Rossignol, H. Maisonneuve, 1983), при синдроме «larva migrans» (J.F. Rossignol, H. Maisonneuve, 1983), личинок *E. granulosus* (D.L. Morris et al., 1983; A.G. Saimot et al., 1983), личинок *E. multiloculans* (J. Euzéby et al., 1982). По данным J.F. Rossignol (1983) албендазол не эффективен против *Clonorchis sinensis*, *Schistosoma mansoni*, а также *F. hepatica* у человека, что не согласуется с результатами при фасциолезе овец.

J. Alarcon et al. (1990) сообщали о положительных результатах 3-дневного лечения цистицеркоза человека албендазолом. Получено 64%-ное снижение количества паренхиматозных цистицерков. 30-дневный курс лечения показал 97%-ное снижение количества цистицерков.

B. Sinniah, P.I. Chew, K. Subramaniam (1990) при лечении школьников албендазолом получили 87,9%-ный эффект при аскариозе, 71,2%-ный эффект при трихоцефалезе и 100%-ный – при анкилостомозе. Побочного действия албендазола не отмечено.

W. Sinner (1990) провел лечение эхинококкоза 19-летнего мужчины в Саудовской Аравии албендазолом в дозе 200 мг в день в течение 3 мес. После лечения отмечено улучшение клинического состояния пациента.

S. Sanguign et al. (1990) назначали 26 пациентам с признаками синдрома «larva migrans» албендазол в дозе 400 мг в сутки в 2 дозах в течение 5 сут. На 2–3-е сут лечения отмечено улучшение клинического состояния больных. Не установлено побочного действия препарата.

R.W. Ammann (1991) использовал албендазол для лечения человека при альвеолярном эхинококкозе после хирургического вмешательства и получил положительные результаты.

W.C. Chung et al. (1991) при применении разных схем лечения тениозов человека албендазолом пришли к выводу о неэффективности его для лечения тениоза (*T. saginata*) человека.

E. Sciarrino et al. (1991) применяли албендазол для лечения эхинококкозов человека. Препарат задавали в дозе 10–12 мг/кг в день в течение 4 недель. Этот курс лечения повторяли с интервалом 2 недели.

Эффективность албендазола оценивали методом ультразвукового исследования. Из 81 цисты регрессивные изменения отмечены в 61. В отдельных случаях после лечения наступал повторный рост эхинококковых цист.

При продолжительном лечении эхинококкоза человека албендазолом в 7 из 11 случаев отмечено по данным компьютерной томографии обызвествление и полное излечение (Y.H. Liu et al., 1993).

О лечении человека при синдроме «larva migrans» сообщали E. Saumes et al. (1993). Албендазол в дозе 400 мг был эффективным против личинок аскарид.

D. Botero et al. (1993) сообщали о снижении количества и размеров цистицерков на 50 % через 6 мес после применения албендазола в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 8 сут. В 60 % случаев отмечали побочное действие препарата.

Албендазол обладает овоцидным действием в течение 8-12 ч после его применения (G.C.Coles, M.G.Briscol, 1978; D.Duwel, 1980), что имеет важное значение при применении препарата в пастбищный период, так как при этом предотвращается контаминация пастбищ инвазионными элементами.

Таким образом, анализ многочисленной литературы показал, что албендазол является высокоэффективным средством для терапии и профилактики гельминтозов разных видов животных и, особенно, жвачных. Албендазол имеет широкий спектр действия, обладая губительным действием на нематод, цестод и трематод, что особенно важно, так как в организме одновременно часто встречаются гельминты разных видов и классов.

**Мебендазол.** Эффективен против желудочно-кишечных нематод у лошадей, ослов, овец, собак и кошек; легочных нематод у ослов и овец, ленточных червей у овец, собак и кошек. Рекомендуемые дозы колеблются от 5 мг/кг при нематодозах лошадей до 50 мг/кг и более при смешанной инвазии у кошек и собак. У ослов противопоказано применять препарат в высоких дозах первые четыре месяца беременности, тогда как таких ограничений нет для собак и кошек (A.D. Dayan, 2003).

## 7.2. Ивермектины

Для борьбы с паразитарными болезнями крупного рогатого скота имеется большое количество препаратов из группы макроциклических лактонов (ивомек, баймек, дектомакс, цидектин, ивертин, аверсект и др.). Благодаря широкому спектру действия, ивермектины являются одними из основных противопаразитарных средств (И.А. Архипов, 1987; Ф.А. Волков, 1993). Ивермектины получены путем ферментации грибка *Streptomyces avermitilis* (J.R. Egerton et al., 1979). Полусинтетический 22,23-дигидроавермектин В<sub>1</sub>, известный как ивермектин, используется в качестве противопаразитарного средства в ветеринарии и медицине. Многочисленные данные литературы указывают на высокую эффективность ивермектина против эндо- и эктопаразитов крупного рогатого скота, овец, лошадей, свиней, собак (W.C. Campbell, 1989). Еще в 1991 г. ивермектин применяли в 60 странах мира на крупном рогатом скоте.

Авермектины получены путем экстракции из мицелия *S. avermitilis* учеными научно-исследовательской лаборатории фирмы Merck Sharp and Dohme (США) (Т.W. Miller et al., 1979). Методом

тонкослойной хроматографии, а в последующем путем ферментации был выделен и идентифицирован ивермектин (R.W. Burg et al., 1979). Затем T.W. Miller et al. (1979) использовал метод высокочувствительной хроматографии высокого давления для выделения и идентификации различных компонентов авермектина.

Нематоцидная активность авермектинов установлена впервые J.R. Egerton et al. (1979). Спустя 6 лет разработан полусинтетический ивермектин для применения на животных.

Ивермектин состоит из двух компонентов, отличающихся только одной метильной группой. Ивермектин содержит не менее 80 % 22,23-дигидроавермектина В<sub>1а</sub> и не более 20 % 22,23-дигидроавермектина В<sub>1б</sub>. Компонент В<sub>1а</sub> имеет формулу C<sub>48</sub>H<sub>78</sub>O<sub>14</sub> и молекулярную массу 874, а компонент В<sub>1б</sub> имеет формулу C<sub>47</sub>H<sub>72</sub>O<sub>14</sub> и молекулярную массу 860.

В зависимости от вида продуцента и химической структуры макроциклические лактоны подразделяют на две группы: авермектины и милбемицины. В свою очередь к авермектинам относятся абамектин (дуотин), ивермектин (ивомек, орамек, баймек, ивертин, иверген, ниацид), дорамектин (дектомакс) и аверсектин (аверсект, фармацин, эквитин, универм, эквисект). К милбемицинам относятся моксидектин (цидектин, эквист, ветдектин) и милбемицин оксим (интерцептор).

Ивермектин выпускается в нескольких лекарственных формах: ивомек для инъекций, ивомек плюс, ивомек рооф оп, ивомек премикс, ивомек в форме болусов и др.

Первые опыты по изучению эффективности ивермектина проведены исследователями фирмы «MSD Agvet». Результаты испытаний ивермектина на крупном рогатом скоте обобщены в обзорных работах W.C. Campbell et al. (1983), W.H. Leaning et al. (1983), W.C. Campbell, G.W. Benz (1984), G.W. Benz (1985), W.C. Campbell (1985), D.G. Bennet (1986), T.B. Barragry (1987).

Фирма «MSD Agvet» рекомендует ивермектин против желудочно-кишечных нематод (включая гипобиотических личинок 4-й стадии остертагий), легочных нематод и некоторых других видов нематод, а также личинок гиподерм и клещей родов *Sarcoptes* и *Psoroptes*. Препарат вводится подкожно спереди или сзади лопатки в дозе 0,2 мг/кг из расчета 1 мл на 50 кг массы тела.

По данным G.W. Benz, R.A. Roncalli, S.J. Gross (1989) терапевтическая доза - 200 мкг/кг была оттитрована в многочисленных опытах. Доза препарата от 100 до 200 мкг/кг эффективна против взрослых *Cooperia oncophora*, *C. punctata*, *Trichostrongylus colubriformis* и *Nematodirus helvetianus*. На личинок 4-й стадии

*Haemonchus placei*, *C. oncophora*, *N. helvetianus* и *T. colubriformis* препарат действует только в дозе 200 мкг/кг. Результаты регистрационных опытов по эффективности ивермектина при подкожном введении в дозе 200 мкг/кг против взрослых и личинок 4-й стадии нематод крупного рогатого скота представлены в таблице 7.1.

### 7.1. Эффективность ивермектина против нематод крупного рогатого скота (W.C. Campbell, 1989)

Вид нематод	Эффект (%) против	
	взрослых	личинок 4-й стадии
<b>Желудочно-кишечные нематоды</b>		
<i>Haemonchus placei</i>	98	96
<i>Mecistocirrus digitatus</i>	100	н/д <sup>о</sup>
<i>Ostertagia ostertagi</i>	99	98
<i>O. ostertagi</i> (гипоб. личинки)		99
<i>O. lyrata</i>	99	н/д <sup>о</sup>
<i>Trichostrongylus axei</i>	99	98
<i>T. colubriformis</i>	93	97
<i>Cooperia</i> spp.	97	97
<i>C. oncophora</i>	95	99
<i>C. punctata</i>	98	95
<i>C. pectinata</i>	99	н/д <sup>о</sup>
<i>Nematodirus helvetianus</i>	84	н/д <sup>о</sup>
<i>N. spathiger</i>	99	н/д <sup>о</sup>
<i>Strongyloides papillosus</i>	99	н/д <sup>о</sup>
<i>Toxocara vitulorum</i>	100	н/д <sup>о</sup>
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	99	99
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	98	99
<b>Легочные нематоды</b>		
<i>Dictyocaulus viviparus</i>	100	99
<i>D. viviparus</i> (гипоб. личинки)		100 <sup>с</sup>
<b>Другие виды нематод</b>		
<i>Parafilaria bovicola</i>	90	н/д <sup>б</sup>
<i>Thelazia</i> spp.	90	н/д <sup>о</sup>

Примечание: а – развивающиеся личинки 4-й стадии; б – нет данных; с – личинки 4–5-й стадии.

Для предотвращения повреждений на коже крупного рогатого скота, вызванных *Parafilaria bovicola*, требовалось 70 сут после инъекции ивермектина (G.E. Swan et al., 1983).

Эффективность препарата против взрослых телязий по данным I.H. Carmichael, M.D. Soll, H. Scherer (1985) составила более 99 %.

D. Barth (1983), J. Armour et al. (1985) изучали персистентность действия ивермектина на крупном рогатом скоте и указывали на то, что введение препарата за 7 сут до заражения остертагиями и коопериями и за 14 сут до заражения *Dictyocaulus viviparus* полностью предотвращало животных от инвазии. О персистентном антигельминтном эффекте ивермектина сообщали W.G. Ryan et al. (1986), S.M. Taylor, T.R. Malon, J. Kenny (1985), D.E. Jacobs, M.T. Fox, W.G. Ryan (1987).

По данным J. May (1984) ивермектин проявил 100%-ный эффект против взрослых, неполовозрелых и гипобиотических личинок остертагий.

G.W. Benz, J.V. Ernst, J.R. Egerton (1984) получили высокую эффективность ивермектина в дозе 0,2 мг/кг против личинок и взрослых диктиокаул.

Ивермектин оказывает губительное действие как на имагинальных, так и личиночных стадий нематод. В опытах R. Alva-Valdes et al. (1984) препарат в терапевтической дозе 0,2 мг/кг оказал 99–100%-ный эффект против личинок 4-й стадии гемонхов, остертагий, трихостронгил и диктиокаул.

О высокой эффективности ивермектина при испытании на крупном рогатом скоте против разных видов нематод, псороптоидных и саркоптоидных клещей, вшей и личинок гиподерм сообщали также S. Marriner (1986), D. Barth (1986), H. Giardía et al. (1987), M. Eysker et al. (1988) и др.

Терапевтическая доза ивермектина при нематодозах крупного рогатого скота оказалась высокоэффективной против основных видов клещей (F.C. Wright, F.S. Guillot, 1984; R.A. Roncalli et al., 1984; F.S. Guillot, F.C. Wright, D. Oehler, 1986; G.W. Benz et al., 1989).

К ивермектину более чувствительны клещи *Sarcoptes scabiei var. bovis*, чем другие виды, так как они внедряются в более глубокие слои кожи и больше питаются кровью и тканевой жидкостью. В регистрационных опытах живых клещей обнаруживали только в течение первой недели после лечения животных, а в последующем до 8 недель их не находили. В опытах F.C. Wright, F.S. Guillot (1984) несколько экземпляров клещей вида *Psoroptes*



*ovis* обнаруживали через 20 сут после лечения ивермектином. R.K. Strickland, R.R. Gerrish (1987) считают 14 сут оптимальным интервалом между обработками животных при псороптозе крупного рогатого скота. Менее чувствительны к препарату клещи рода *Chorioptes bovis*, так как они обитают в поверхностном слое кожи.

Клещи рода *Boophilus microplus* и *B. decoloratus* (однохозяйинные) более чувствительны к действию ивермектина, чем многохозяйинные. При этом нарушается переваривание крови имагинальными клещами и они падают, напитавшись частично. В некоторых странах препарат зарегистрирован против указанных видов клещей. Обычно штаммы клещей *Boophilus*, резистентные к действию фосфорорганических препаратов, ДДТ, синтетических пиретроидов и амидинов, оказываются чувствительными к действию ивермектина (R.A. Roncalli et al., 1984).

По данным M.D. Soll et al. (1984) эффект препарата против многохозяйинных клещей также значительный. Этим объясняется применение ивермектина против *Ornithodoros savignyi* в Южной Африке.

Ивермектин также эффективен против личинок насекомых *Chrysomya bezziana*, развивающихся в ранах крупного рогатого скота (G.W. Benz, 1985).

Важное значение имеет высокая эффективность ивермектина против личинок *Hypoderma bovis* и *H. lineatum*. После введения ивермектина все три стадии развития личинок гиподерм погибают (W.C. Campbell, 1989). По данным автора получена 100%-ная эффективность ивермектина против личинок, за исключением нескольких личинок 3-й стадии, находящихся в это время на выходе из желваков. Авторы сообщают о возможных случаях проявления побочной реакции при действии препарата на личинок 1-й стадии в период их миграции. Так, погибшие личинки *H. lineatum* могут вызвать эозинофильный эзофагит с отеком и геморрагиями, а личинки *H. bovis* могут поражать спинной мозг и вызвать паралич задних конечностей. Указанные реакции можно избежать путем неиспользования препарата в период миграции личинок. Эти сроки, как правило, обосновываются эпизоотологией болезни с учетом местных условий. В тропических странах ивермектин оказался эффективным также против личинок *Dermatobia hominis* (R.A. Roncalli, 1984).

Питающиеся кровью или тканевой жидкостью животных вши, включая *Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli* и *Solenopotes capillatus* подвергаются губительному действию после

введения крупному рогатому скоту ивермектина в дозе 0,2 мг/кг. К препарату чувствительны также нимфы. Они погибают в начале питания. У леченного ивермектином крупного рогатого скота вшей обнаруживали только в течение первой недели и спустя 8 недель после лечения (W.C. Campbell, G.W. Benz, 1984; R. Alva-Valdes et al., 1986 и др.). Вши вида *Damalinea bovis* более устойчивы к действию препарата, что объясняется характером их питания.

В последующие годы ивермектин (ивомек) был испытан во многих странах мира, в том числе и в России.

И.А. Архипов (1987, 1988, 1989) испытал **ивомек** в дозе 0,2 мг/кг при онхоцеркозе крупного рогатого скота и получил 100%-ную эффективность против микрофилярий *Onchocerca spp.* Его микрофилярицидное действие продолжалось в течение 6 месяцев. Однако препарат был неэффективным против взрослых онхоцерков, локализующихся в выйной и гастро-лиенальной связках.

В Кемеровской области ивомек испытали Ф.А. Волков и др. (1991) при гиподерматозе, диктиокаулезе, трихоцефалезе и трихостронгилидозах молодняка крупного рогатого скота. Ими получена 100%-ная эффективность препарата против возбудителей указанных болезней. Введение ивомека положительно отразилось на росте животных. Каждый подопытный теленок за стойловый период имел на 23 кг прироста массы тела больше, чем телята контрольной группы.

100%-ный эффект был получен П.А. Лемеховым (1987) при испытании ивомека на 500 телятах при диктиокаулезе. Подобные результаты были получены в Казахстане К.М. Ерболатовым (1988), в Кемеровской области Ф.А. Волковым, В.С. Козяковым (1992).

И.А. Архипов (1992) провел серию опытов на крупном рогатом скоте в Брянской области. По данным автора применение ивомека телятам в дозе 0,2 мг/кг показало 98,3%-ную эффективность против диктиокаул, 96,2 % – остертагий, 98,5 % – нематод и 100 % против микрофилярий онхоцерков.

96,7%-ный эффект проявил ивомек в дозе 0,2 мг/кг при телязиозе крупного рогатого скота (Б.Ц. Дашинимаев, 1993). В Белоруссии при телязиозе и стронгилятозах пищеварительного тракта получена 90–100%-ная эффективность (С.С. Липницкий, 1990).

В.А. Апалькин, Н.М. Понамарев (1991) в условиях Горного Алтая испытали ивомек на телятах, спонтанно инвазированных диктиокаулами, стронгилятами пищеварительного тракта, возбудителями чесотки и личинками гиподерм. Ивомек, примененный

двукратно с интервалом 7 сут в дозе 0,2 мг/кг, позволил полностью освободить животных от паразитов. Применение ивомека позволило снизить трудозатраты в 3–5 раз по сравнению с использованием других препаратов против отдельно каждой болезни.

В.А. Апалькиным (1995) проведены испытания ивомека инъекционного и ивомека роог оп в разных зонах Западной Сибири. Им получена 100%-ная эффективность обоих препаратов против телязий, личинок гиподерм, трихостронгилидов, клещей рода *Psoroptes* и вшей.

Об испытании ивомека в Калмыкии сообщали С.Д. Дурдусов и др. (1992), С.Д. Дурдусов (1994). Телятам вводили ивомек в ноябре. Инвазированность их гельминтами снизилась до 10%.

Э.Б. Кербабаев и др. (1985) применяли бычкам ивомек в дозе 1 мл/50 кг массы тела и затем переводили на пастбище. В течение 9 сут на животных не питались иксодовые клещи, а на 11-е сут после инъекции препарата клещи начинали питаться. При двукратном применении препарата в этой же дозе с интервалом 8 сут была получена 100%-ная эффективность при псороптозе телят (М.А. Симецкий и др., 1994).

М.В. Якубовским, М.А. Ананчиковым (1989) был испытан ивомек при демодекозе крупного рогатого скота в Белоруссии. Ими были испытаны разные схемы и дозы препарата. Наилучшие результаты (98,6 %) получены при двукратном применении ивомека в дозе 0,3 мг/кг с интервалом 14 сут.

Л.Н. Скосырских (1987) применял ивомек в дозе 0,2 мг/кг внутримышечно одно- и двукратно с интервалом 10 сут. Эффект препарата при демодекозе крупного рогатого скота составил при однократном введении 77,3–87,7 % и при двукратном применении – 97,7 %.

Большое количество отечественных работ посвящено испытанию ивомека при гиподерматозе. При однократном подкожном введении ивомека в дозе 0,2 мг/кг получена 95–100%-ная эффективность как при ранней, так и поздней терапии (В.А. Апалькин, Н.М. Корешков, 1991; С.Д. Дурдусов, 1994; Н.Х. Мамаев и др., 1988; С.Д. Павлов, А.М. Окунев, 1990; В.З. Ямов, М.Н. Евстафьев, 1986; В.З. Ямов и др., 1989).

Кроме инъекционного раствора ивомека ивермектин успешно применяется перорально в форме 0,4%-ного раствора в дозе 2,5 мл/50 кг массы тела, а также в форме 0,153%-ной пасты в дозе 23 мг ДВ на 113,5 кг массы тела. Ивомек в форме раствора и пасты при пероральном введении также эффективен против легоч-

ных и желудочно-кишечных нематод, вшей и личинок гиподерм. При этом способе введения ивермектин менее эффективен против эктопаразитов и, особенно, вшей (G.W. Benz, R.A. Roncalli, S.J. Gross, 1989).

Ивермектин в форме 0,5%-ного раствора предложен фирмой «MSD Agvet» для кожного применения в области спины и поясницы из расчета 1 мл/10 кг массы тела. Эта лекарственная форма под названием «ивомек роог он» рекомендована против желудочно-кишечных, легочных нематод, личинок гиподерм, вшей, саркоптоидных и хориоптоидных клещей, а также *B. microplus*. Терапевтическая доза ивермектина в этой лекарственной форме, равная 0,5 мг/кг, против желудочно-кишечных и легочных нематод была оттитрована I.K. Hotson et al. (1985), R. Alva-Valdes et al. (1986), T.A. Yaszwinski et al. (1986). Эта лекарственная форма имеет персистентность антигельминтного действия, равную 14 сут против остертагий и 28 суток против диктиокаул.

Ивомек роог он эффективен против клещей, о чем сообщали I.K. Hotson et al. (1985), D. Barth et al. (1986), R. Alva-Valdes et al. (1986). Препарат в этой форме эффективен как против *C. bovis*, так и *S. scabiei* var. *bovis*. Однако он менее активен против *P. ovis*. Вши *Haematopinus eurysternus*, *Linognathus vituli* и *Solenopotes capillatus*, а также личинки *H. irritans*, *H. bovis*, *H. lineatum* и *D. hominis* высоко чувствительны к действию этой лекарственной формы. Кроме того, он эффективен против *B. microplus* (L.G. Cramer et al., 1985; G.W. Benz et al., 1989).

Ивомек роог он был испытан в России Ф.А. Волковым и др. (1991) и И.А. Архиповым (1992). По данным И.А. Архипова (1992) препарат в дозе 0,5 мг/кг на 87 телятах показал 99,4%-ную эффективность при диктиокаулезе, 100%-ную – при стронгилятозах пищеварительного тракта. Препарат полностью предотвращал проявление клинических признаков телязиоза и вызывал 100%-ную гибель личинок гиподерм и микрофилярий онхоцерков. При двукратном его применении с интервалом 10 сут получен 100%-ный эффект при псороптозе и сифункулятозе.

Ивомек в форме болусов пролонгированного действия с использованием осмотической помпы для равномерного выделения ивермектина в течение свыше 28 сут был предложен D.G. Pope et al. (1985). В дальнейшем показано, что препарат в форме болусов губителен против личинок нематод (J.R. Egerton, D. Suhayda, C.H. Eary, 1986), а также в дозе 40 мкг/кг/сут активен против взрослых нематод (D.G. Baggott, A.F. Batty, D.B. Ross, 1986). По данным

M.D. Soll, I.H. Carmichael, S.J. Gross (1987) болюсы ивомека эффективны против многохозяинных клещей.

В. Eckenhoff et al. (1987), P.K. Wilkinson et al. (1987), M.D. Soll, I.H. Carmichael, R.G. Harvey (1988) разработали болюсы ивермектина двух типов с действием в течение 120 сут. Болюсы первого типа с режимом ежедневного выделения 8 мг ивермектина предназначены для крупного рогатого скота массой тела 200 кг, а болюсы второго типа с режимом выделения 12 мг/в сутки рекомендованы для животных массой тела 300 кг. Болюсы вводят в рубец.

Ивомек плюс был испытан в нашей стране И.А. Архиповым (1990, 1991). Эффективность его в рекомендуемой дозе (2 мг/кг по клорсулону и 0,2 мг/кг по ивермектину) составила при хроническом фасциолезе крупного рогатого скота 98,7 % и остром фасциолезе 62, а против микроонхоцерк 99 %. При диктиокаулезе и стронгилятозах пищеварительного тракта препарат проявил 100%-ный эффект.

В другом опыте, проведенном в Нечерноземной зоне России И.А. Архиповым (1995), установлена 98,7 и 71,8%-ная эффективность ивомека плюс против соответственно имагинальных и молодых фасциол, 100%-ная – против диктиокаул и стронгилят пищеварительного тракта, микроонхоцерков и личинок гиподерм и 95%-ная эффективность против телязий. По мнению автора ивомек плюс представляет большой интерес, так как может одновременно оказать губительное действие на эктопаразитов, нематод, фасциол и личинок гиподерм, что особенно важно при смешанных инвазиях, которые нередко протекают одновременно.

В связи с тем, что в нашей стране применяются дуотин, цидектин, дектомакс и другие препараты из группы макроциклических лактонов кратко даем характеристику этих эндэктоцидов.

**Абамектин** (дуотин) представляет собой авермектин В<sub>1</sub> натуральный продукт ферментации *S. avermitilis*. Для абамектина характерно несложное производство, высокая эффективность и широкий спектр действия. В дозе 0,2 мг/кг абамектин оказывает губительное действие на взрослые и личиночные стадии *D. viviparus*, *H. placei*, *O. ostertagi*, *O. lirata*, *T. axei*, *Cooperia spp.*, *Chabertia ovina*, *Oe. radiatum*, *Bunostomum phlebotomum*, *T. colubriiformis* и взрослых *Strongyloides papillosus*, а также вшей *L. vituli*, клещей *B. microplus*. О высокой нематодоцидной активности абамектина сообщали P.G. Scott et al. (1985). Препарат имеет персистентное действие в течение 7 сут против гемонхов, остертагий, кооперий и эзофагостом и 14 сут против диктиокаул (К.С.

Bremner et al., 1983; D. Barth, 1983; J. Armour et al., 1985). Об использовании абамектина в борьбе с нематодозами крупного рогатого скота сообщали также M.S. Tahir, R.G. Holroyd, D.B. Cope- man (1986), G.C. De Chaneet et al. (1988). Об эффективности абамектина против резистентного к оксфендазолу штамма *T. axei* сообщали J.S. Eagleson, J.Y. Bowie (1986). По мнению J.R. Egerton et al. (1979) абамектин по сравнению с ивермектином более эффективен против нематод и менее – против эктопаразитов. По нашему мнению абамектин более токсичен, чем ивермектин, о чем свидетельствуют показатели острой токсичности. ЛД<sub>50</sub> ивермектина и абамектина составляют при введении белым мышам в желудок соответственно 25–40 и 14–24 мг/кг (G.R. Lankas, L.R. Gordon, 1989).

Абамектин в дозе 0,2 мг/кг испытан на крупном рогатом скоте в нашей стране И.А. Архиповым и др. (1995). Ими получена эффективность, равная при диктиокаулезе 99,7 %, гемонхозе и трихостронгилезе 100, остертагиозе 99,6 %. Препарат оказался эффективным против микрофилярий *Onchocerca spp.* При двукратном применении абамектина с интервалом 10 сут получен 100%-ный эффект при псороптозе. У некоторых животных отмечали припухлость на месте инъекции препарата.

М.Н. Корешков (1995) испытал абамектин при нематодозах крупного рогатого скота в условиях Алтайского края. Им получена высокая эффективность препарата против легочных и желудочно-кишечных нематод. Слабее был его эффект при нематоди-розе и трихоцефалезе.

В.А. Апалькиным (1995) получена 100%-ная эффективность дуотина при диктиокаулезе и гиподерматозе и 84,3–100%-ная активность против трихостронгилид. В опытах, проведенных М.Н. Корешковым (1997), дуотин в терапевтической дозе показал эффективность, равную 100 % против остертагий, диктиокаул и телязий и 80–84,3 % – против нематодир.

**Моксидектин** (цидектин, недектин) является продуктом ферментации грибка *Streptomyces cyanogrisens*. Моксидектин более идентичен абамектину, чем ивермектину. Антигельминтные и акарицидные свойства моксидектина более выражены, чем инсектицидные. S. Ranjan et al. (1992), P.J. Scholl et al. (1992) указывали на недостаточную эффективность моксидектина при коопериозе и нематодирозе.

Эффективность цидектина производства фирмы «Цианамид» (США) при нематодозах телят изучали в США G.L. Zimmerman et al. (1989). Препарат применяли в дозе 0,2 и 0,4 мг/кг однократно.

Получена 99,8–100%-ная эффективность цидектина против остертагий, кооперий, нематодир, трихоцефал и эзофагостом.

При испытании цидектина в Новой Зеландии также получен 99–100%-ный эффект препарата в дозе 0,2 мг/кг при желудочно-кишечных нематодозах крупного рогатого скота (D. Samson et al., 1992).

В условиях США цидектин показал 100%-ную эффективность против 11 видов нематод, принадлежащих к родам *Dictyocaulus*, *Ostertagia*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*.

В России цидектин был испытан при псороптозе крупного рогатого скота в Ставропольском крае. Препарат в дозе 0,2 мг/кг подкожно двукратно с интервалом 7 сут показал выраженную акарицидную активность против накожных клещей. По персистенности действия цидектин равен ивомеку (25–32 сут) (Б.М. Батамаев, А.А. Водянов, 1993).

При испытании цидектина в Калмыкии на телятах, инвазированных нематодами пищеварительного тракта, получена 88,9%-ная эффективность (Г.М. Лазарев и др., 1994).

В Алтайском крае цидектином обработано свыше 3000 голов крупного рогатого скота. Препарат в дозе 0,2 мг/кг показал 85–100%-ную эффективность против нематод и 100%-ную эффективность против диктиокаул, телязий и личинок гиподерм. Кроме того, при применении цидектина не наблюдали в хозяйстве псороптоза и сифункулятозов (В.А. Апалькин и др., 1995).

По данным В.А. Марченко и др. (1997) цидектин в дозе 0,2 мг/кг обладает 94,9%-ной эффективностью против личинок 1-й стадии и 100%-ной эффективностью против личинок 2–3-й стадии гиподерм.

И.А. Кравченко, С.В. Федотов (1996) испытали цидектин в терапевтической дозе при сифункулятозах телят. Через 10 сут после инъекции вшей на животных не обнаружили. Через 40 сут зараженными были 83,3 % животных.

**Дорамектин** (25-циклогексил-авермектин В<sub>1</sub>; дектомакс) является продуктом ферментации мутантного штамма *S. avermitilis* и по спектру действия более соответствует ивермектину В<sub>1</sub>, о чем указывали R.M. Jones, 1993; N.B. Logan et al., 1993). Дорамектин в дозе 0,2 мг/кг в форме 1%-ного раствора был испытан в Бразилии и Аргентине. Препарат показал 100%-ную эффективность против взрослых легочных и желудочно-кишечных нематод и 99,55%-ную эффективность против личиночных стадий. При гиподерматозе крупного рогатого скота препарат проявил 100%-ный эффект.

Дектомакс успешно был испытан в разных странах. В условиях Австралии он показал 97–100%-ный эффект против взрослых нематод и ингибированных личинок 4-й стадии остертагий, кооперий и трихостронгил. Пролонгированный эффект препарата против остертагий и трихостронгил достигал 95 % в течение 28 сут, а против кооперий более 90 % в течение 21 сут (N. Anderson et al., 1996).

Противопаразитарную эффективность дектомакса в условиях России оценивали И.А. Архипов и др. (1997). Дектомакс в рекомендованной дозе (0,2 мг/кг, подкожно) при испытании на 126 бычках калмыцкой породы показал высокую эффективность против стронгилят пищеварительного тракта (99,4 %), диктиокаул (99,0 %) и гиподерм (100 %). Установлено, что дектомакс защищает животных от повторного инвазирования в течение длительного срока, включающего персистентность действия и период препатентного развития. В производственных условиях этот период составлял при диктиокаулезе 52 сут, псороптозе 42 и гемонхозе 49 сут. Через 28 сут после введения дектомакса животные экспериментально заражались остертагиями, гемонхами, эзофагостомами, диктиокаулами, через 21–28 сут – клещами рода *Psooptes* и вшами и через 15 сут – клещами рода *Sarcoptes*.

**Баймек** представляет собой 1%-ный раствор ивермектина и производится фирмой «Байер» (ФРГ). Препарат по своему составу и спектру действия сходен с ивомеком. Высокая эффективность баймека в дозе 0,2 мг/кг подкожно подтверждена в нашей стране И.А. Архиповым и др. (1996), М.Н. Корешковым, Н.М. Понамаревым (1997), Р.Т. Сафиуллиным и др. (1999).

**Аверсектин** – природный авермектиновый комплекс, который в своем составе включает 6 авермектиновых фракций. На основе аверсектина в России выпускают аверсект, фармацин и другие лекарственные формы. Опытное производство этих препаратов осуществляют с использованием штамма *S. avermitilis* 51 (М.А. Симецкий и др., 1994). Авторы предлагают использовать аверсект при псороптозе телят в дозе 1–1,5 мл на 50 кг массы тела двукратно с интервалом 8 сут.

М.Н. Корешков (1995) при испытании аверсекта в дозе 1 мл/50 кг в феврале получил 99,3–100%-ную эффективность при гиподерматозе. Об эффективности аверсекта при трихостронгилидозах крупного рогатого скота сообщали В.А. Апалькин (1995), Ф.А. Волков (1995).



Аверсект и фармацин были испытаны при гиподерматозе крупного рогатого скота и показали 88,7–100%-ный эффект (В.А. Апалькин, 1996; В.А. Марченко и др., 1997).

И.А. Кравченко, С.В. Федотов (1996) испытали фармацин при сифункулятозах телят в дозе 1 мл на 50 кг массы тела двукратно с интервалом 10 сут. На 6–40-е сут после повторного введения препарата вши отсутствовали.

В последние годы в нашей стране были разработаны лекарственные формы на основе аверсектина: эквитин, ниацид, рустомектин, универм и другие. Стабильность этих препаратов трудно поддается контролю, так как не соблюдается в составе соотношение авермектинов В<sub>1а</sub> и В<sub>1б</sub> и кроме этих фракций входят другие, менее активные. В связи с этим, некоторые отечественные фирмы начали производить препараты на основе импортного сырья – ивермектина.

Таким образом, анализ многочисленной литературы показал, что для борьбы с паразитарными болезнями крупного рогатого скота предложено много импортных препаратов, в том числе из группы макроциклических лактонов: ивомек, баймек, дектомакс, дуотин и другие. Цена этих препаратов чрезмерно высока. Лечение одной головы крупного рогатого скота (300 кг/1 гол.) обходится от 40 до 60 руб.

### 7.3. Пиримидины

Пирантел тартрат является высокоэффективным антигельминтиком при большинстве нематодозов пищеварительного тракта животных (W.C. Austin et al., 1966; R.L. Cornwell, 1966; I. Eckert, 1972). Препарат при пероральном применении в дозе 25 мг/кг проявил высокий эффект при гемонхозе, остертагиозе, нематодирозе, коопериозе, эзофагостомозе овец (Ш.В. Кочиашвили, 1977; R.L. Cornwell, 1966), стронгилятозах пищеварительного тракта крупного рогатого скота (W.C. Austin et al., 1966, 1972; I. Eckert, 1972).

В дозе 12,5 мг/кг пирантел тартрат оказался эффективным средством для лечения лошадей при параскаридозе, стронгилезе, трихонематидозах, пробстмайриозе (W.C. Austin et al., 1966; M. Stoye, 1972), в дозе 22 мг/кг – при аскаридозе, эзофагостомозе свиней (W.C. Austin et al., 1966; L.M. Jones et al., 1977), в дозе 15–25 мг/кг – при аскаридозе кур. Кроме того, препарат эффективен

при нематодозах собак, кошек (W.C. Austin et al., 1966; R.E. Bradley, D.P. Conway, 1970), а также человека.

В России препарат был ресинтезирован под названием тивидин и подробно изучен при нематодозах животных (Ш.В. Кочияшвили, 1977; П.П. Диденко, Н.В. Демидов, 1983).

#### 7.4. Салициланилиды

**Фенасал.** Первые сообщения об антигельминтной активности фенасала (йомезана) при гименолепидозе крыс относятся к 1960 г. (R. Gonnert, E. Schraufstatter, 1960). Препарат в дозе 0,05 г/кг обладал 100%-ной эффективностью. В опытах *in vitro* фенасал оказал губительное действие на цестод (тений и гименолеписов) в концентрации  $1 \times 10^{-5}$ – $1 \times 10^{-3}$  г/мл в течение 15–180 мин (Н.В. Гриненко, 1964).

Более подробные опыты были проведены на ягнятах, козах и телятах, спонтанно инвазированных мониезиями, авителлинами и стилезиями (S. Stampa, H. Terblanche, 1961). Авторы установили, что овцы и козы, дегельминтизированные препаратом, в дозе 0,05–0,08 г/кг практически освободились от цестод.

Экспериментальное изучение эффективности отечественных фенасала и йомезана, проведенное А.И. Кротовым и др. (1962), показало их полную идентичность по эффективности и другим параметрам.

З.И. Ивановой (1963) испытан фенасал в дозах 1–4 г на животное на 25 ягнятах при мониезиозе и получен 100%ный эффект против как преимагинальных, так и имагинальных мониезий. В 1966 г. З.И. Иванова, В.Ш. Полуэктов испытали фенасал в дозе 0,1 г/кг.

М.И. Кузнецов, И.Х. Иргашев, А.Г. Мустакимов (1967) испытали антигельминтное действие фенасала в дозе 2,5 г на животное и 0,05; 0,075 и 0,1 г/кг при мониезиозе, авителлинозе и тизаниезиозе овец и получили 100%-ную эффективность в первом случае и 86,6%-ную – от доз 0,075 и 0,1 г/кг.

М.И. Кузнецов и др. (1967) провели опыт по испытанию фенасала на имагинальные формы мониезий. Препарат задавали через рот в виде суспензии в водном 0,5%-ном растворе сульфанола. Экстенсэффективность фенасала в дозе 75 мг/кг составила 86,6, в дозе 100 мг/кг – 80, ИЭ – 91,3 %.

А.А. Алексеева, В.И. Худошин (1967) вводили фенасал ягнятам в дозах 0,2; 1; 2; 4 и 8 г/кг. Наблюдаемые у отдельных ягнят

легкое угнетение, вялость и снижение аппетита проходили через 1–3,5 ч.

А.Г. Мустакимов (1969) наблюдал после дачи фенасала в терапевтической дозе нормализацию морфологических и биохимических показателей крови овец. Автор объяснял это освобождением животных от цестод.

С.А. Малыгин, Е.И. Мальцев (1970) применяли фенасал в дозе 200 мг/кг с кормом при мониезиозе овец, на вторые сутки после дачи антигельминтика отмечали массовое выделение мониезий.

П.П. Вибе, Т.Д. Султанкулов, Н.С. Мозалев (1971) при испытании фенасала в дозе 3 г на одно животное отмечали экстенсивность при авителлинозе 83 %, интенсивность – 84,8, при тизаниезиозе ЭЭ и ИЭ составила 90 %. Выделение члеников авителлин и тизаниезий прекращалось на 2–3-и сутки после дачи препарата.

Фенасал может успешно применяться групповым методом с кормом, о чем сообщали Г.А. Котельников, В.И. Худошин (1971). Они установили терапевтическую дозу фенасала при групповом применении при мониезиозе овец. Эта доза составила 200 мг/кг. ЭЭ была равной 100 %.

Т.Д. Султанкулов, П.П. Вибе, Б.К. Копбосынов (1974), изучая антигельминтное действие фенасала при цестодозах овец, отмечали у некоторых ягнят тимпанию рубца через 2–3 ч после применения препарата. При вскрытии кишечника ягнят установили закупорку кишечника свернувшимися в клубок цестодами.

Л.Г. Тищенко (1974), изучая действие фенасала на стробилы и половые элементы аноплоцефалат при спонтанной инвазии овец, установила участки, имевшие грязно-зеленый цвет, стертые членистость и бахромчатость кутикулы. Автор также отмечает, что фенасал не оказывает полного губительного действия на яйца аноплоцефалат. Поэтому необходимо проводить дезинвазию помещений, где содержались дегельминтизированные животные.

П.В. Радионов, Н.К. Кемельбеков, Я.М. Дадаев и др. (1974) при испытании фенасала на глубоко суягных овцематках при индивидуальном и групповом применении в дозах 7–8 г на овцу отмечали у них угнетение, отказ от корма, тимпанию рубца и отек головы.

М.Ш. Акбаев (1986) при изучении действия фенасала на функцию пищеварительного тракта овец установил, что фенасал в дозе 200 мг/кг массы тела не оказывает влияния на цвет, конси-

стенцию, рН, химус и активность энтерокиназы, щелочной фосфатазы и липазы, автор также отметил увеличение интервала эвакуаторными волнами в 2 раза.

Высокий антигельминтный эффект получен при применении фенасала при смешанных инвазиях (мониезиоз, авителлиноз, тизаниезиоз). Препарат в дозе 100–150 мг/кг индивидуально и в дозе 150–200 мг/кг при групповом применении показал по данным И.П. Вышемирского (1974) 100%-ный антигельминтный эффект.

Б. Орынбаев (1974) испытал фенасал при анолоцефалитозах овец при групповом применении и установил, что фенасал в дозе 2–3 г на животное обеспечивал 80%-ную эффективность, а в дозе 6 г – 100%-ную эффективность.

П.П. Диденко (1980) провел сравнительное испытание активированного и стандартного фенасала при экспериментальном гименолепидозе крыс в дозе 100 мг/кг. Активированный фенасал проявил 71,5%-ный эффект, стандартный – 40%-ный.

Фенасал был испытан при цестодозах других видов животных и птиц. Так, И.Н. Ильясов (1970) применял фенасал в дозе 300 мг/кг при гельминтозах кур двое суток подряд с кормом. Автор установил, что отечественный фенасал является активным цестодоцидом. Он изгонял из организма половозрелых и неполовозрелых цестод.

Н.С. Назарова и др. (1971) провели комиссионное испытание фенасала при ботриоцефалезе белых амуров. Препарат применяли в дозе 1 г/кг массы рыбы и получили хорошую эффективность.

100%-ная эффективность получена при испытании фенасала в дозе 125 мг/кг при мониезиозе северных оленей (А.В. Кириленко, 1975).

Следует отметить то, что фенасал можно успешно применять в сочетании с другими антигельминтиками: битионолом, сульфатом меди, празиквантелом, бунамидином и другими средствами.

В ВИГИСе созданы новые лекарственные формы фенасала: феналидон, фенапэг, фенадек и другие, которые характеризуются более высокой антигельминтной эффективностью (И.А. Архипов, 1999).

Таким образом, фенасал высокоэффективен при мониезиозе мелкого и крупного рогатого скота в дозе 100–150 мг/кг перорально, при анолоцефалитозах лошадей в дозе 200–300 мг/кг, при дипилидиозе, тениозе, мезоцестоидозе в дозе 100 мг/кг и в дозе 200 мг/кг при мультицептозе и гидатигерозе плотоядных, а также в дозе 200 мг/кг при райетинозе кур, в дозе 400 мг/кг при

полиморфозе уток и в дозе 600 мг/кг при эхиностоматидозе и нотокотилидозе гусей (И.А. Архипов, А.Б. Шакиров, 1998).

Фенасал успешно применяют в нашей стране в медицинской практике, он зарегистрирован Фармакологическим комитетом Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

**Клозантел.** Эффективность клозантела изучали на 12 овцах до 12-ти месячного возраста, зараженных *Fasciola magna*. Через 8 недель после заражения овцам был задан орально клозантел в дозе 20 мг/кг. Эффективность лечения составила 100 %. Не было обнаружено трематод в печени и других органах леченных животных при вскрытии через 16 недель (В.Е. Stromberg, J.C. Schlottthauer et al., 1984).

Клозантел был введен через 8 недель после того, как овцы получили по 100 метацеркариев *F. magna*. В первом эксперименте клозантел давали орально пяти группам по 6 овец в каждой в дозах 0 (нелеченный контроль), 5; 7,5; 10 и 15 мг/кг массы тела. В двух других экспериментах группы по 10 или 12 овец были пролечены для подтверждения эффективности ранее определенной оптимальной дозой 15 мг/кг. Добавочная группа из 10 овец была использована в третьем эксперименте для оценки эффективности клозантела внутримышечно в дозе 7,5 мг/кг. Клозантел, задаваемый орально в дозе 15 мг/кг, был высокоэффективен (94,4–97,7 %) против фасциолеза. Патологические явления, связанные с инвазией, снизились на 81,3–92,6 % у овец, получивших эту дозу. Эффективность внутримышечного введения дозы 7,5 мг/кг была эквивалентна оральной дозе 15 мг/кг (В.Е. Stromberg, J.C. Schlottthauer et al., 1985).

Клозантел был использован против *F. hepatica* у естественно зараженных овец Курской области. Не было обнаружено трематод в печени у 13 овец при вскрытии через 16 сут после подкожной инъекции клозантела в дозе 5 мг/кг. 13 нелеченых контрольных овец имели от 22 до 177 трематод. В полевых испытаниях на 520 овцах при клиническом проявлении яйца фасциол обнаруживали в фекалиях 4 овец через 21 сут после лечения. При этом не было гибели овец в течение 3 сут после лечения (И.П. Ковалев, 1988).

Спонтанно зараженным *F. hepatica* овцам вводили клозантел внутримышечно в дозе 2,5 и 5 мг/кг (по 7 голов), 5 животных служили контролем. Через 9 суток всех животных убили. Эффективность лечения составила 100 % против взрослых паразитов. В дальнейшем 7 овец лечили клозантелом в дозе 5 мг/кг, через 64 сут убили для изучения активности против незрелых трематод. В

среднем 5,14 экз. фасциол на овцу было обнаружено у леченых и 98,4 экз. на овцу – у нелеченых животных. Во время лечения не было замечено статистически значимых изменений в крови (H. Gonzalez, J. Plaza et al., 1983).

В Австралии проведено два эксперимента, подтверждающих эффективность применения антигельминтиков методом выпашивания в засушливых областях, когда пастбища высохшие. Эксперименты были проведены в летнее время 1988–1990 гг. и состояли из двух выпашиваний. Было выяснено, что первая выпойка может проводиться в конце ноября, убивая паразитических червей (особенно *Ostertagia*, *Trichostrongylus* и *Haemonchus contortus*). Второе выпашивание проводят в январе или начале февраля, против личинок *Trichostrongylus* (B. Besier, J. Lyon, 1990).

Овец лечили однократно клозантелом в дозах 7,5 или 10 мг/кг и выпасали вместе с овцами, зараженными *H. contortus*, в течение 6–7 недель после лечения. Когда все стадо было вылечено, *H. contortus* начинал появляться через 7–8 недель (I. Owen, 1988).

В западной Яве, Индонезии овцы, выращенные в деревне традиционными фермерскими методами, были естественно заражены *Haemonchus*, *Oesophagostomum* и *Trichostrongylus*. 87 овец от 1,5 до 65 мес были разделены на группы: группа 1 получила однократную дозу клозантела 7,5 мг/кг в начале эксперимента, группа 2 получала клозантел по 7,5 мг/кг каждые 6 недель в течение 18 недель, группа 3 не подвергалась лечению. Не было отмечено значительного увеличения суточного привеса (относительно контроля) в группах 1 или 2. Только против гемонхов препарат был эффективен (A. Beriajaya, P. Spevenson, 1985).

Терапевтический и профилактический эффект клозантела при естественном заражении *H. contortus* был изучен на козах полуострова Малайзия. Клозантел был высокоэффективен против *H. contortus* при подкожной инъекции 5,0 мг/кг массы тела (100%), и при оральном выпашивании в смеси с мебендазолом в дозе 10 мг/кг (99,2%). Личинки *H. contortus* отсутствовали в культурах фекалий через 5, 6 и 7 недель после лечения подкожной инъекцией клозантела в дозе 2,5, 5 и 10 мг/кг соответственно, и через 6 недель после лечения клозантелом в дозе 10 мг/кг, задаваемым орально (P. Dorny, J. Vercruyse, A. Jalila et al., 1994).

Пять групп по 6 ягнят дегельминтизировали левамизолом, затем ввели им орально клозантел в дозе 10 мг/кг за 8, 7, 6 или 4 недели до введения 5000 L<sub>3</sub> *H. contortus* или оставили контролем. Посмертные исследования через 24 сут показали соответственно

эффективность 57,5; 82,4; 91,3 и 98 % (P. Dorchies, J.D. Lahitte, 1988).

Восьми отарам овец из 313 естественно зараженных животных вводили клозантел подкожно в дозе 5 мг/кг. Было обнаружено, что препарат вызывает выведение печеночных сосальщиков у 90,1 % овец, желудочно-кишечных нематод у 95,5 % и *Mellophagus ovinus* у всех овец. Был показан широкий спектр действия этой лекарственной формы препарата. Вероятность появления устойчивости у *H. contortus* изучалась на примере появления *H. contortus* в нескольких отарах овец на фермах, использующих стратегическую антигельминтную программу (P.F. Rolfe et al., 1990).

Клозантел вводили подкожно по 5 мг/кг 313 овцам из 8 отар (в Польше), естественно зараженным *F. hepatica*, желудочно-кишечными нематодами. Фекалии исследовали через 7 и 42 сут. Препарат был эффективен на 70,8–100 % против *F. hepatica* и от 86 до 100 % против нематод. Лечение не вызвало побочных эффектов (J. Bartler, 1989).

Изучена эффективность сантела – препарата, содержащего 7,5 или 10 % клозантела. Испытание проводили на 66 головах крупного рогатого скота при фасциолезе, 74 – при гиподерматозе, на 77 овцах при фасциолезе, 82 – при стронгилятозах пищеварительного тракта, 42 – при эстрозе и 56 – при псороптозе в разных регионах России. Препарат вводили орально в дозе 10 мг/кг или парентерально в дозе 5 мг/кг. По данным количественных копроскопических исследований получили 99,2 и 99,5%-ную эффективность соответственно после внутримышечного и орального введения при фасциолезе крупного рогатого скота и 100 и 99,3%-ную эффективность при фасциолезе овец. Сантел показал 100%-ный эффект при гиподерматозе крупного рогатого скота и эстрозе овец. При стронгилятозах пищеварительного тракта овец эффективность составила 94,7 и 96,7 % при подкожном и оральном введении соответственно. После двукратного применения препарата получено 95,6%-ное снижение количества клещей *P. ovis*. Препарат хорошо переносится, безопасен для животных, в том числе беременных и племенных (И.А. Архипов, Д.Н. Шемяков и др., 1998).

Крупный рогатый скот. Тест был проведен в Бразилии для определения терапевтической и профилактической активности клозантела против *D. hominis*. Было отмечено уменьшение количества живых личинок через 10 сут после лечения на 88,9 %. Доза 10 мг/кг за 1, 7 или 14 сут до заражения показала

уменьшение числа личинок на 87,5; 100 и 100% соответственно. В тесте на скоте подобные внутримышечные инъекции 10–12,5 мг/кг через 10 сут после заражения убивали 95,5–97,3 % личинок. Исследования выявили, что клозантел также эффективен против *B. microplus* (G. Chaia, L. Chiari, D.S. Silva, J. Guerreo, 1981).

Естественно зараженных телят разделили на две группы по 7 голов, дали орально клозантел по 10 или 25 мг/кг и убили через 7 сут. Вскрытие показало, что препарат высоко эффективен против *Haemonchus contortus*, *H. similis*, *Bunostomum phlebotomum* и *Oesophagostomum radiatum*, не эффективен против *D. viviparus* и мало эффективен против *Mammomonogamus laryngeus* (в дозе 25 мг/кг). Препарат не влиял на клетки крови и ферменты (A.J. Costa, U.F. Rocha et al., 1986).

Клозантел вводили подкожно в дозе 5 мг/кг 15 коровам и 10 бычкам. Обработку проводили через 1–2 дня после постановки на зимнее стойловое содержание. Двенадцать нелеченных коров были контролем. Фекалии исследовали до и через 12 недель после лечения. Весь скот был естественно заражен *F. hepatica* до лечения. Не было обнаружено яиц *F. hepatica* у молодняка через 5 и 8 недель после лечения, но у 2 и 5 голов обнаружили яйца через 10 и 12 недель после лечения соответственно (Y. Bernard, 1986).

Клозантел обладает пролонгирующей способностью против  $L_3$  *H. contortus*. Оральная доза 10 мг/кг высоко эффективна против  $L_3$  *Gaigeria pachyscelis*. Клозантел также предотвращает развитие  $L_3$  *B. phlebotomum* и *H. radiatum* у скота при подкожном введении 5 мг/кг за 2–3 недели или 1–2 недели до заражения соответственно (J. Guerreo, 1980).

Овцы, леченные клозантелом в дозе 20 мг/кг, остаются свободными от *F. magna* в течение 16 недель и более (B.E. Stromberg, J.C. Schlotthauer, G.A. Conboy, 1984).

Лечение овец клозантелом в дозе 10 мг/кг орально вызывает прерывание выделения яиц *F. hepatica* с фекалиями в течение 13 недель (L. Maes, O. Vanparijs, H. Lauwers, 1990).

Многие исследования показывают, что клозантел обладает профилактической способностью. Лечение за 30–60 сут до заражения клещами или насекомыми защищает животных от инвазии, в том числе от *H. contortus*, устойчивых к тиабендазолу, и других паразитарных болезней овец на пастбище.



## 7.5. Имидазиды

Левамизол гидрохлорид обладает высокой эффективностью при гельминтозах животных как в экспериментальных, так и полевых опытах во многих частях света. Результаты показывают высокую эффективность левамизола против всех видов нематод, которые вызывают серьезные вспышки заболеваний паразитарным гастроэнтеритом и диктиокаулезом у овец, крупного рогатого скота и коз.

Овцы. В предварительном сообщении D. Thienpont et al. (1966) описана высокая активность нилверма против желудочно-кишечных нематод. Это было подтверждено J.K. Walley (1966) в опытах на более чем 1600 овцах с посмертным учетом количества гельминтов для оценки активности препарата. Доза препарата 7,5 мг/кг оказала губительное действие на взрослые стадии нематод сычуга и кишечника, исключая трихоцефал. Несколько хуже действует препарат против личиночных стадий нематод.

Экспериментальные исследования R.K. Reinecke (1966) показали, что доза 7,5 мг/кг была эффективна на 89–100 % против всех стадий *O. columbianum*, *H. contortus*, *T. colubriformis* и против взрослых *Gaigeria pachyscelis*. D.B. Ross (1966) получил подобные результаты на трех группах экспериментально зараженных ягнят. Препарат в дозе 12,5 мг/кг показал 99–100%-ную эффективность против 3 и 10-дневных личинок, а также взрослых *H. contortus*, *N. battus* и *T. colubriformis*. Активность против 3-дневных личинок и взрослых *O. circumcincta* была такой же. Исследования T.E. Gibson (1966) на 4-месячных ягнятах показали, что препарат на 100% эффективен против личинок и взрослых гемонхов и трихостронгил.

В.А. Forsyth (1966) отмечал, что левамизол удалял из организма овец почти всех взрослых желудочно-кишечных нематод. При сравнении левамизола с эффективностью тиабендазола отмечено, что левамизол был более активен, чем тиабендазол против личинок 10-дневного возраста *H. contortus*, *Ostertagia spp.* и *Oe. columbianum*.

В опытах, проведенных в Южной Африке на 95 овцах, получена 100%-ная эффективность препарата против *H. contortus*, *T. colubriformis*, *N. spathiger*, *G. pachyscelis*, *Oe. columbianum* и *Chabertia ovina*. Препарат был также очень активен против четвертой и пятой стадий развития личинок всех видов, подвергнутых испытанию. Исследования D.K. Shone, J.R. Philip (1967) подтвердили

высокую эффективность левамизола против взрослых и личинок нематод, встречающихся у овец в Южной Африке.

Е. Sandoval et al. (1999) применяли левамизол в условиях экстенсивной и полукстенсивной системы ведения овцеводства. Отмечено, что через 7–8 недель применения левамизола овцы повторно заражаются нематодами пищеварительного тракта.

О высокой эффективности левамизола при желудочно-кишечных нематодозах овец сообщали S. Bek-Pederson (2000), S.J. Andrews (2000), C.A. Garcia et al. (1998), M.M. Alam, M.A. Samad (1997).

Ю.П. Сигачева (1988) испытала левамизол в дозе 7,5 и 10 мг/кг подкожно при гельминтозах овец в Курской области. Получено снижение с 90 до 9 % инвазированности овец диктиокаулами, протостронгилами и трихостронгилами.

A. Sakhawat et al. (1997) при сравнении эффективности левамизола в дозе 7,5 мг/кг с другими антигельминтиками получили 100%-ную его эффективность против *Ostertagia spp.*, *H. contortus*, *Trichostrongylus spp.* и *Oesophagostomum spp.* овец. Овцы, леченные левамизолом, имели прирост массы тела на 1,39 % больше, чем нелеченные животные.

Высокая эффективность левамизола получена при легочных нематодозах овец. J.K. Walley (1966) изучал эффективность препарата против *D. filaria* у овец и установил 94%-ную эффективность против взрослых нематод и 83–87%-ную активность против неполовозрелых нематод. Увеличение дозы препарата повышало эффективность до 100 % (Т.Е. Gibson, J.W. Parfitt, 1971). Однако препарат в однократной дозе был недостаточно эффективным против *M. capillaris*. При 3–5-кратном введении левамизола с интервалом 24 ч получена 100%-ная эффективность препарата при мюллерииозе овец (К.И. Капападзе, 1969). При слабой степени инвазированности овец мюллериями достаточно двукратного применения препарата.

J. Vodraska (1971) установил 85%-ную эффективность левамизола при трехкратном введении против мюллерий. Следует отметить, что по данным J.K. Walley (1966) и других исследователей левамизол не эффективен против фасциол, цестод, простейших, бактерий и грибов.

Крупный рогатый скот. D. Thienpont et al. (1966) установили, что левамизол в дозе 7,5 мг/кг обеспечивает высокую эффективность против всех видов желудочно-кишечных нематод в их опытах, также как и против диктиокаул. Из экспериментальных данных на 664 животных J.K. Walley (1966) заключил, что

оптимальная доза левамизола равна 7,5 мг/кг, а нилверма при пероральном введении – 15 мг/кг.

В.А. Forsyth (1966) показал, что левамизол обладает высокой эффективностью против нематод, вызывающих паразитарный гастроэнтерит и бронхит в Австралии. В сравнительных опытах на животных, полученных при спонтанной инвазии, были установлены наилучшие результаты от левамизола, чем от тиабендазола.

D.B. Ross (1966) отмечал, что левамизол в дозе 7,5 мг/кг показывает высокую эффективность против взрослых и личинок *S. oncophora*, *D. viviparus* и взрослых *O. ostertagi*. На личинку остертагий препарат оказал слабый эффект.

Исследования J.F.S. Reid et al. (1968) на телятах при остертагиозе II типа показали быстрое улучшение симптомов после введения левамизола. Посмертное исследование через 7 суток после лечения обнаружило значительное уменьшение числа взрослых нематод. Активность препарата против развивающихся стадий гельминтов была 53–66 %. Как и другие антигельминтики левамизол не действует на личинок нематод, задержавшихся в развитии и поэтому при высокой степени заражения целесообразно назначать животным несколько раз препарат для постепенного уничтожения гельминтов по мере их развития. Авторы рекомендуют применение левамизола для предупреждения остертагиоза I и II типов.

L.K. Sharma, S. Jagadish (1991) испытали левамизол перорально и подкожно в дозе 7,5 мг/кг и накожно в дозе 10 мг/кг и получили 100%-ную эффективность против стронгилят пищеварительного тракта и трихоцефал. По мнению авторов наиболее удобной лекарственной формой является раствор для накожного нанесения.

П.А. Лемехов (1989) испытал левамизол и цитарин при диктиокаулезе телят в Вологодской области. Левамизол (7,5%-ный раствор) вводили подкожно в дозе 1 мл/10 кг, а цитарин (10%-ный раствор) – накожно в дозе 1 мл/10 кг. Получена 90–100%-ная эффективность препаратов против диктиокаул. Однако после подкожного введения левамизола отмечали побочное действие в виде инфильтрата, который долго сохранялся.

Левамизол накожно в дозе 10 мг/кг проявил высокую эффективность против взрослых *D. viviparus*, *O. ostertagi*, *S. oncophora* и *Nematodirus spp.* Против неполовозрелых нематод препарат был менее эффективным. Побочного действия левамизола не отмечали (D.Kerboeuf et al., 1997).

Р. Thejomoorthy et al. (1995) испытали левамизол в дозе 7,5 мг/кг в форме болусов, с кормом и суспензии. Спустя 2, 3 и 5 недель после дегельминтизации крупного рогатого скота получена соответственно 92,3; 84,3 и 81,0%-ная эффективность против нематод пищеварительного тракта.

Риперкол (левамизол) при накожном применении на 48 телятах проявил 99,1–100%-ную эффективность против *Nematodirus spp.* и *Trichuris spp.* По данным М. Fajdiga, М. Vizjak (1997) препарат удобен в применении и не обладает побочным действием. Аналогичного мнения придерживаются другие ученые, испытывавшие левамизол накожно при остертагиозе, гемонхозе, коопериозе, нематодирозе и эзофагостомозе молодняка крупного рогатого скота и бразильские гельминтологи О.Т. Vasconcelos et al. (1995). По данным последних левамизол роог оп показал 90%-ную эффективность против *H. contortus*, *H. similis*, *C. punctata*, *C. pectinata*, *C. spatulata* и *O. radiatum*. Против *B. phlebotomum* эффект составил 64,9%. Незначительным был эффект против *T. axei* и *T. discolor*.

При длительном применении левамизола развиваются штаммы гельминтов, резистентные к его действию (G.C. Coles, K. Simkins, 1996 и др.).

Козы. По данным ряда исследователей антигельминтная эффективность левамизола у коз такая же, как и у овец (J.K. Walley, 1966; С. Chartier et al., 2000; S. Pramanik et al., 1999; J. Gawor, A. Boreska, 1999 и др.).

N.V.M. Santos et al. (1993) испытали левамизол в дозе 7,5 мг/кг на 35 козах и получили 84,5%-ную эффективность против *H. contortus*, *T. papillosus* и *Oe. columbianum*. 82%-ная эффективность левамизола получена при испытании на козах против желудочно-кишечных нематод во Франции (С. Chartier, I. Pors, 1994).

Свиньи. К. Kotowski (1997) испытал левамизол при эзофагостомозе, аскаридозе и стронгилоидозе свиней в Польше и получил обнадеживающие результаты. О высокой эффективности левамизола при нематодозах свиней сообщали G.H. Rohrbacher et al. (1967).

Левамизол также проявил эффективность при нематодозах собак (С. Ozcan, 1967) и птиц (К. Enigk, А. Dey-Hazra, 1968).

## 7.6. Изоквинолины

Празиквантел в дозе 5–10 мг/кг при испытании на 168 собаках показал 100%-ную эффективность против эхинококков. При этом побочного действия препарата не отмечали (А. Dey-Nasra, 1976).

Дронцит в форме таблеток в дозе 5 мг/кг по ДВ был испытан М. Cordello del Campillo et al. (1976) во Франции с получением 100%-ной эффективности против *E. granulosus* в возрасте 3, 15, 43 и 84 сут.

По данным D.E. Bankov (1977) дронцит эффективен против 21, 31 и 43-дневных эхинококков на 99,96–100%, а против 4-дневных цестод – на 99,9%. Препарат в дозе 19 мг/кг проявил 99,9%-ный эффект против 7 и 14-дневных эхинококков.

Дронцит был испытан в нашей стране. По результатам испытаний В.М. Шамхалова, А.И. Аббасова (1982), препарат в дозе 5 мг/кг показал 99, а в дозе 3 мг/кг – 83,4%-ную эффективность.

М.А. Gemmell et al. (1977) при испытании празиквантела в дозе от 1 до 25 мг/кг однократно отмечали освобождение собак от *E. granulosus*, *T. hydatigena*, *T. ovis*. Авторы рекомендуют применять препарат в минимальной дозе при слабой степени инвазии, а при эхинококкозе – двукратно.

Г.С. Гюльгазлы (1977) при испытании дронцита в дозе 2,5 мг/кг получил 75–95,9%-ную эффективность, а в дозе 5,0 мг/кг – 91,6–100%-ный эффект.

О 100%-ной эффективности дронцита в дозе 5 мг/кг против 5, 18 и 31-дневных эхинококков сообщали А.С. Каспакбаев и др. (1981). Препарат также оказался эффективным при смешанной инвазии собак, вызванной эхинококками и мультицепсами.

М.А. Gemmel et al. (1980) применяли препарат в форме кормовых бисквитов с содержанием 1,1 % празиквантела и 96,9 % обезжиренной печеночной муки и в форме пилуль с содержанием 1,8 % ДВ и 80,2 % муки. В дозе 1,25–5,0 мг/кг оба препарата проявили высокий эффект против 28-дневных эхинококков.

F.L. Anderson et al. (1979) испытали празиквантел в различных лекарственных формах против неполовозрелых эхинококков и альвеококков и получили 100%-ную эффективность.

Н. Thomas, R. Gonnert (1978) получили 100%-ную эффективность празиквантела в дозе 0,5 мг/кг перорально против *T. pisiiformis* у собак. Препарат в дозе 1,2–2,5 мг/кг оказался эффективным против взрослых *T. hydatigena* у собак, в дозе 1 мг/кг против

*T. ovis* и в дозе 5,0 мг/кг против *E. granulosus* у собак. Дронцит эффективен как против молодых, так и взрослых цестод и даже в дозе 0,3 мг/кг проявляет 99%-ную активность.

В.В. Тищенко, Л.Г. Тищенко (1983) при испытании таблеток дронцита в дозах 5 и 10 мг/кг получили 100%-ный эффект при смешанной инвазии, вызванной эхинококками, мультицепсами и тениями гидатигенными в возрасте 15, 30 и 60 сут. Аналогичные результаты получены Р.Э. Бекировым (1986).

Эффективным оказалось применение празиквантела в дозе 0,5–5,0 мг/кг при тениозах собак и кошек (H. Thomas, R. Gonnert, 1978).

Празиквантел в дозе 25–30 мг/кг при пероральном, подкожном и внутримышечном введении вызывал гибель личинок тений и гименолеписов (Ф.К. Скворцова, В.Б. Ястреб, А.С. Бессонов, 1987; F.C. Baldock, W.F. Flake, T.F. Hopkins, 1977; B. Becker et al., 1980 и др.). Авторами не отмечено разницы в эффективности препарата в водной и масляной формах против *H. nana* при разной интенсивности инвазии.

Высокая эффективность, отсутствие токсичности, низкая доза и удобство в применении позволили считать празиквантел одним из самых эффективных препаратов против цестодозов, в том числе эхинококкоза собак.

## 7.7. Бифенилсульфиды

Битионол впервые испытали в Японии Н. Ueno, S. Watanabe, J. Fujita (1959, 1960) на кроликах и овцах при фасциолезе в дозе 75–200 мг/кг. Препарат оказал фасциолоцидный эффект. В 1959 г. битионол был синтезирован в нашей стране М.Б. Брауде, А.Ф. Бехли (ИМПитМ) и испытан против цестод и трематод с положительным результатом (цит. по М.В. Дорошина, 1967).

А.К. Журавец (1968) установил 91,7–100%-ную эффективность битионола в дозе 0,15 г/кг при фасциолезе и 96,2–100%-ный эффект в дозе 0,2 г/кг.

100%-ная эффективность получена битионола при испытании на 17 кошках, 12 собаках, 8 цыплятах и одной овце в дозе 0,1–0,25 г на 45 кг массы собак, кошек, ягнят и 0,5 г на кг кур (F.D. Enzie, M.L. Colglazier, 1960).

М. Fukui (1960) установил оптимальную дозу битионола при мониезиозе овец, равную 50 мг/кг. Получена 90–100%-ная эффективность препарата против *M. expansa* и *M. benedeni*.

В нашей стране битионол испытан В.Р. Подгорным (1963). В дозе 0,1 г/кг препарат проявил 100%-ный эффект.

Аналогичные результаты получены при испытании битионола при мониезиозе овец в Болгарии (Д.Е. Банков, 1965). Препарат в дозе 50–70 мг/кг проявил 92,8–96,5%-ный эффект, а в дозе 100–140 мг/кг – 100%-ную эффективность.

Битионол оказался эффективным против *Thysanosoma actinoides* (R.W. Allen, F.D. Enzie, K.S. Samson, 1962). В опыте на 17 овцах препарат в дозе 175–200 мг полностью освободил от *T. actinoides* 14 овец.

J. Guilhon, M. Graber (1962) установили 100%-ную активность препарата в дозе 25–35 мг/кг при парамфистоматидозах бычков. J. Guilhon, M. Graber (1965) получили высокую эффективность битионола в дозе 30–35 мг/кг против *Anoplocephalidae spp.* и *Gastrodiscus aegyptiacus* у ослов.

При испытании битионола на крупном рогатом скоте получен 100%-ный эффект от дозы 70 мг/кг (Н.Г. Федорченко, 1966).

При полиморфозе и цестодозах уток битионол в дозе 0,25 г/кг двукратно через день показал соответственно 90–93,4 и 100%-ный эффект (А.Б. Романовский, 1966).

Б.Л. Гаркави (1966) получена высокая эффективность битионола в дозе 0,3–0,5 г/кг при микрофаллидозах и парамоностомозе утят.

Битионол также применяли в медицинской практике при парагонимозе с получением 99,6%-ной экстенсэффективности (M. Yokogawa et al., 1962; M. Yokogawa, 1965).

По данным I. Fudsimuri et al. (1965) битионол в дозе 0,06 г/кг натошак в 2 приема с интервалом 30 мин полностью излечивает больных при дифиллоботриозе и тениаринхозе.

В нашей стране Н.Н. Плотников, С.К. Литвинов (1963) применяли битионол при парагонимозе человека в дозе 1,5–2 г в течение 5 сут, а затем в дозе 3 г через сутки в течение 22 сут.

Трематодоцидные свойства битионола изучены М. Yokogawa (1984) против метацеркарий *Paragonimus westermani*.

По данным J.C. BoGay (1986) битионол рекомендуется применять при фасциолезе перорально в дозе овцам 75, крупному рогатому скоту 30 мг/кг. Химиотерапевтический индекс для овец равен 1. Эффективность препарата в этих дозах составила против взрослых фасциол свыше 90 %.

Битионол в дозе 40–50 мг/кг значительно снижал инвазированность крупного рогатого скота *F. magna* (E. Chroustova et al., 1980).

Эффективность битионола против неполовозрелых парамфистом составила 99–100 % в дозе 25–100 мг/кг у овец и 99–100 % в дозе 25–35 мг/кг у крупного рогатого скота. Против взрослых парамфистом препарат показал высокий эффект в дозе 75 мг/кг (J.C. Voгау, 1986).

Битионол относится также к цестоцидным препаратам, о чем указывал Т.Е. Gibson (1975).

Таким образом, битионол является антигельминтиком широкого спектра действия и альтернативы ему при применении при парамфистоматидозах до сих пор нет.

## Г л а в а 8

### Терапия трематодозов

#### 8.1. Фасциолез

Для терапии фасциолеза животных в предыдущие годы было предложено большое количество препаратов. Кратко представляем характеристику основных средств, предложенных для лечения животных при фасциолезе.

**Четыреххлористый углерод.** Является первым препаратом для лечения фасциолеза. Он был предложен R.F. Montgomerie (1926). Против взрослых фасциол четыреххлористый углерод эффективен в дозе 1 мл. Препарат долгие годы применялся в СССР при фасциолезе овец и крупного рогатого скота до появления более безопасных препаратов. В конце прошлого века четыреххлористый углерод был запрещен для применения на сельскохозяйственных животных.

**Филиксан.** Представляет собой экстракт корневища мужского папоротника, испытан при фасциолезе Н.В. Демидовым (1955). Препарат в дозе 100–200 мг/кг проявил 87,5%-ную эффективность и хорошую переносимость. Препарат является экологически безопасным антигельминтиком. О высокой эффективности филиксана при фасциолезе сообщали отечественные исследователи М.П. Гнедина, Г.А. Котельников, К.А. Крюкова (1958), Г.А. Котельников (1959), Н.В. Демидов, В.В. Горохов (1960), И.А. Архипов (1976).

**Дертил** (син.: никлофолан). При фасциолезе дертил впервые был испытан К.Л. Kuttler et al. (1963). В опытах S.E. Knapp (1968),



К.Д. Исмаилова (1973), Ш.Г. Райхера (1974), И.А. Архипова (1975) дертил в дозе 4 мг/кг показал высокую эффективность при фасциолезе овец. При повышении дозы до 5–6 мг/кг препарат оказался эффективным против преимагинальных фасциол. Дертил имеет химиотерапевтический индекс, равный 1,5. В связи с этим после дачи препарата в дозе 5–6 мг/кг у животных проявляются токсикозы, о чем сообщал N.P. Guralp (1969). J.Y. Liang et al. (1997) сообщали о применении дертила в КНР при острой вспышке фасциолеза крупного рогатого скота. Авторы получили 98%-ную эффективность. Недостаточная эффективность дертила при испытании во Вьетнаме по данным T.T. Luong et al. (1997) обусловлена развитием у фасциол резистентности к действию дертила из-за его продолжительного применения. В последние годы препарат не применяется из-за высокой токсичности.

**Битионол.** Впервые фасциолоцидное действие битионола установлено U. Ueno, S. Watanabe, Y. Fujita (1959). Битионол в дозе 100 мг/кг проявил высокую эффективность при хроническом фасциолезе, а против неполовозрелых фасциол он не эффективен. Подобные результаты были получены при фасциолезе I.G. Horak (1965).

Л.И. Денисова, В.А. Батякина (1965) ресинтезировали битионол в СССР. Препарат был испытан А.Е. Журавцом (1968, 1969) при фасциолезе путем индивидуальной дачи в дозе 150 мг/кг с получением 100%-ной эффективности. 93,3%-ная активность получена при групповой даче препарата с кормом в дозе 200 мг/кг. Высокую эффективность битионола при фасциолезе получили также Х.В. Аюпов, Г.З. Хазиев (1974), И.А. Архипов (1976). Лекарственную форму битионола – левацид в форме таблеток успешно испытали Р.Т. Сафиуллин, А.С. Вечеркин (1997).

Битионол является до сих пор лучшим препаратом при парамфистомозе крупного рогатого скота.

**Занил** (оксиклозанид). Препарат впервые испытал при фасциолезе W.H. Jones (1966). Занил в форме суспензии в дозе 10–20 мг/кг показал 100%-ную эффективность против фасциол. F.H. Kelsey (1966), J.K. Walley (1966), G. Froyd (1968) и другие исследователи также получили высокую эффективность этого препарата при фасциолезе.

В нашей стране занил впервые испытали при фасциолезе А.И. Вишняускас (1971), И.А. Архипов (1975). Препарат в дозе 15 мг/кг проявил 97–100%-ную эффективность при фасциолезе. В повышенных дозах занил эффективен против неполовозрелых фасциол. По данным J. Hilderbrandt, L.L. Ilmolelian (1968) занил в

дозе 40 мг/кг оказал 82,4%-ное действие против преимагинальных фасциол длиной тела 3–9 мм при средней интенсивности инвазии, равной 126,0 экз./гол. у нелеченых животных.

А.А. Рудайтис (1983) при испытании заняла в дозе 12,5 мг/кг на крупном рогатом скоте в Литве получил 70%-ную эффективность против фасциол. Высокую эффективность оксиклозанида при фасциолезе крупного рогатого скота получили также W. Chowaniec et al. (1971), Y.Y. Mose et al. (1981), Д. Пакетурене (1989) и другие.

Оксиклозанид (ДВ) не производится в России, но является перспективным антигельминтиком для лактирующих животных, так как быстро (в течение 12–24 ч) выделяется с молоком.

**Нитроксинил** (довеникс). Впервые при фасциолезе препарат испытали M. Davis et al. (1966). Препарат в дозе 8 мг/кг подкожно и 50 мг/кг перорально проявил эффект против фасциол. Ими отмечено, что с возрастом фасциол эффективность нитроксинила снижалась. M. Davis et al. (1969), J.M. Lucas (1967), C. Chiral et al. (1969) против неполовозрелых фасциол применяли нитроксинил в повышенной дозе. Препарат в дозе 20 мг/кг проявил 100%-ный эффект против 6-недельных фасциол и в дозе 5–10 мг/кг – против фасциол в возрасте 10 недель, а в дозе 20–34 мг/кг был эффективным против 4-недельных фасциол.

U. Rouss, J. Millmann (1971), И.А. Архипов (1976), С. Mage (1990), С. Mage, P.H. Reynal (1997) сообщали также о высокой эффективности нитроксинила при фасциолезе крупного рогатого скота.

Препарат не нашел широкого применения в нашей стране.

**Сульфен** (битин-S). Впервые об эффективности этого препарата при фасциолезе сообщали H. Ueno, S. Watanabe, Y. Fujita (1964). Битин-S в дозе 40 мг/кг показал 100%-ную эффективность против молодых фасциол (J. Guilhon, M. Graber, 1971; M. Graber et al., 1971).

В ВИГИСе был ресинтезирован препарат под названием сульфен (Л.И. Денисова, 1975). По данным П.П. Диденко (1972), Ш.Г. Райхера (1974), Я.Г. Гаджиева, А.А. Алиева (1974), А.И. Мереминского и др. (1975), И.А. Архипова (1976) сульфен в дозе 90 мг/кг проявил 100%-ный эффект против имагинальных *F. hepatica* и в дозе 100–150 мг/кг – против 7-недельных фасциол. Однако препарат при дальнейших испытаниях оказался токсичным для организма животных.

**Оксинид** был также впервые испытан при фасциолезе японскими исследователями H. Ueno, S. Watanabe, Y. Fujita (1964).

Препарат был ресинтезирован в нашей стране и испытан Х.Г. Нурхаметовым (1966) при фасциолезе. Получена 99,9%-ная активность препарата в дозе 50 мг/кг против фасциол. Препарат не нашел применения из-за низкого химиотерапевтического индекса и окрашивания мяса в красный цвет.

**Рафоксанид** (ранид, дисалан, дисалар и др.). При испытании в дозе 7,5 мг/кг показал 99%-ную эффективность при хроническом фасциолезе (Н. Mrozik et al., 1969). Препарат менее эффективен против молодых фасциол (J. Armour, J. Corba, 1973). 100%-ное действие рафоксанида в дозе 5 мг/кг при фасциолезе буйволов получено А. Magbool et al. (1999).

Л.П. Хитенкова, В.П. Писков, В.Ш. Полуэктов (1978) ресинтезировали препарат в СССР под названием дисалан, который в дозе 15 мг/кг показал 100%-ный эффект против взрослых фасциол. О высокой эффективности рафоксанида при фасциолезе сообщали D. Barth (1974), И.А. Архипов (1976), А.В. Малахов (1991). В настоящее время рафоксанид выпускают в форме инъекционного раствора под названием дисалар, а также афасцил.

**Диамфенетид** (корибан, дифенид, ацемидофен). Впервые фасциолоцидное действие диамфенетида установлено S. Dickerson et al. (1971). Препарат в дозе 80–100 мг/кг на мышах и кроликах, экспериментально зараженных *F. hepatica*, проявил 85–100%-ную активность против 3–42-дневных фасциол. Y. Wood (1971) при испытании препарата в дозе 100–120 мг/кг установил 99–100%-ный эффект против молодых и взрослых фасциол.

В СССР препарат был ресинтезирован под названием ацемидофен и испытан в форме суспензии – ацетвикола при фасциолезе крупного рогатого скота А.И. Вишняускасом и др. (1974). И.А. Архипов, М.А. Воробьев (1979), А.А. Рудайтис (1983), Д.А. Пакятурене (1989), Ю.Ф. Петров и др. (1997) сообщали, что с возрастом фасциол эффективность препарата снижается. Поэтому автор препарата А.И. Вишняускас (1981) рекомендовал применять его против взрослых фасциол в дозе 0,2 г/кг. В настоящее время препарат не производят.

**Тегалид**. В химическом отношении представляет собой 3,5-дибром-3-(4-хлорбензоил)-4-хлорсалициланилид. Препарат синтезирован Ф.С. Михайлицыным в 1981 г. в ИМПИТМ им. Марциновского. Впервые тегалид в дозе 50 мг/кг испытали В.П. Кондратьев, П.П. Диденко, Ф.С. Михайлицын (1983) при экспериментальном фасциолезе кроликов и получили 100%-ную активность. И.П. Ковалев (1988) испытал тегалид в дозе 30 мг/кг при фасциолезе крупного рогатого скота. 98,1%-ная эффектив-

ность получена при фасциолезе крупного рогатого скота в дозе 20 мг/кг (И.А. Архипов и др., 2002). Препарат не производят.

**Триклабендазол** (фазинекс) Y.C. Bogay (1981) впервые испытал в дозе 5 мг/кг и получил 91, 98 и 100%-ную эффективность против соответственно 4, 8 и 12-недельных фасциол и в дозе 10 мг/кг – 75, 95 и 100%-ный эффект против 1, 4 и 6-недельных фасциол. Препарат эффективен как против молодых, так и взрослых фасциол. Однако по данным Y.C. Bogay et al. (1983, 1985), D. Raric et al. (1984), N. Guralp, R. Tinar (1984), Д.А. Памятурене (1989) эффективность фазинекса с возрастом фасциол снижается. Высокая эффективность триклабендазола при фасциолезе крупного рогатого скота подтверждена A. Martinez-Moreno et al. (1997), P.F. Rolfe et al. (1997), T.T. Luong et al. (1997), G.L. Puente (1997), J.R. Claxton et al. (1998), H.C. Castellanos et al. (1999), P.K. Santra, A. Prasad, S. Ghosh (1999).

В литературе имеются сообщения о развитии у фасциол резистентности к действию триклабендазола (G.B. Mitchell et al., 1998; O. Thomas et al., 2000).

Препарат безопасен для организма животных. Индекс безопасности для крупного рогатого скота равен 80 (М.В. Дорошина, Э.А. Брагина, 1987).

Триклабендазол нашел широкое применение в зарубежных странах. В России препарат практически не применяется из-за высокой стоимости. Препарат долго (28 сут) сохраняется в организме леченых животных.

**Клозантел** (син.: фасковерм, сантел, роленол, клозантекс и др.). Испытан при фасциолезе H. Van de Bossche et al. (1979). Эффективность препарата значительно выше против взрослых фасциол. По данным H. Keyser (1980) клозантел в дозе 5 мг/кг проявил 100 и 69%-ный эффект соответственно против взрослых и 4-недельных фасциол. Изучая механизм действия препарата, H. Van de Bossche, H. Verhoeven (1979), A. Verheyen et al. (1982), пришли к мнению, что клозантел нарушает энергетический обмен фасциол, ингибирует процесс фосфолирования и синтез аденозинтрифосфорной кислоты в митохондриях фасциол.

По мнению И.А. Архипова (1998) клозантел в терапевтической дозе безопасен для животных, за исключением проявления тремора мышц в области введения препарата. ЛД<sub>50</sub> препарата для белых мышей при подкожном введении равна 67 мг/кг. H.V. Sauteren et al. (1985) указывали на то, что препарат не обладает эмбриотропным и мутагенным действиями, но долго (28 сут) сохраняется в организме животных.

О высокой эффективности клозантела при фасциолезе крупного рогатого скота сообщали Т.П. Веселова, М.В. Дорошина, И.А. Архипов (1986), А.М. Сазанов и др. (1989), V. Sukhapesna et al. (1991), А.К. Ошхунов, М.Ш. Акбаев (1995), С. Mage et al. (1997), К.К. Taek et al. (1997) и др.

**Албендазол** (валбазен, вермитан, альбен, альвет и др.). По данным V.J. Theodorides et al. (1976) в дозе 10 мг/кг препарат показал 100%-ную эффективность при фасциолезе овец. Албендазол обладает широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и трематод. Имеются противоречивые сведения относительно эффективности албендазола при фасциолезе. Так, Н. Herlich (1977), R.E. Bradley et al. (1981) указывали на недостаточную эффективность албендазола в дозе 15 мг/кг при фасциолезе крупного рогатого скота. В опытах V.J. Theodorides, J.E. Freeman (1980) препарат в дозе 5–10 мг/кг показал высокий эффект при фасциолезе. О высокой эффективности препарата при фасциолезе сообщали также S.E. Marriner, J.A. Bogan (1981), С. Mage (1990), M.F. Yang et al. (1997), К.М. Al-Qudah et al. (1999), A.W. Demiaszkiewicz, J. Drozd, J. Lachowicz (1999), W.C. Koko, M. Galal, H.S. Khalid (2000), Г.Б. Досжанова (2003).

Албендазол широко применяется в ветеринарии, в том числе и при фасциолезе. Однако применение его противопоказано беременным животным из-за возможного проявления эмбриотропных свойств (V.J. Theodorides et al., 1977; И.А. Архипов, 1998).

**Клорсулон** (куратрем). О фасциолюцидных свойствах клорсулона сообщали D.A. Ostlind et al. (1977), Н. Mrozik et al. (1977). Препарат в дозе 7 мг/кг эффективен преимущественно на половозрелых фасциол и молодых фасциол с 8-недельного возраста (J.B. Malone, P.T. Rensey, A.F. Loyacano, 1984). R.L. Kilgore et al. (1985), R.H. Fetterer et al. (1982), S.F. Sundlof et al. (1991), L.C. Rickard et al. (1992) сообщали о высокой эффективности клорсулона при хроническом фасциолезе крупного рогатого скота. Однако препарат имеет узкий спектр действия и слабый эффект против преимагинальных фасциол и парамфистом (И.А. Архипов, 1995).

В ветеринарной практике клорсулон часто применяется в комбинации с ивермектином. При этом значительно расширяется спектр действия, включая фасциолез, нематодозы и заболевания, вызываемые эктопаразитами и личинками оводов (P.T. Сафиуллин, 1991; J. Corba et al., 1997; R. Tinar et al., 1998; S. Rehbeim, M. Visser, 1999; E.G. Johnson et al., 1999; T. Chompoochan, S. Nithiuthai, P. Prasittirat, 1998; P.T. Сафиуллин и др., 2002).

**Люксабендазол.** В дозе 10 мг/кг препарат показал 95%-ную активность как против преимагинальных, так и имагинальных форм фасциол (J. Corba et al., 1987).

**1,4-бис-трихлорметилбензол** (син.: гетол, гексахлорпаракилол, гексихол, политрем, антитрем). Впервые синтезирован в ФРГ фирмой «Хехст». По данным G. Lammler (1960), K. Enigk, D. Duwel (1960), H. Behrens (1960) гетол в дозе 150 мг/кг проявил высокую эффективность против взрослых фасциол. По мнению Н.В. Демидова и др. (1962), А.П. Мачинского, Д.С. Шепелева (1967) гетол удобен в применении путем дачи с кормом.

Препарат был ресинтезирован в СССР, получив название гексахлорпаракилол (Т.П. Веселова и др., 1963). Т.П. Веселова, М.В. Дорошина (1966), Т.П. Веселова (1968) внедрили гексахлорпаракилол в ветеринарную практику. Препарат эффективен против взрослых фасциол и недостаточно активен против неполовозрелых фасциол (И.А. Архипов, 1976).

Т.П. Веселова, М.В. Дорошина, М.В. Требухин (1973) разработали лекарственную форму гексахлорпаракилола - гексихол путем внесения поверхностно активных веществ и измельчения частиц до 20–30 микрон. За счет этого доза препарата была снижена на 30 %. Однако при применении гексихола необходимо соблюдать режим кормления во избежании возможных токсикозов при его даче на фоне легкобродящих, заплесневелых кормов. Высокая эффективность гексихола в дозе 0,3 г/кг при фасциолезе была также отмечена А.М. Сазановым и др. (1989), В.И. Бырки, В.Я. Пономаренко (1991), А.И. Ятусевичем и др. (1991).

В последующие годы была усовершенствована технология препарата (1,4-бис-трихлорметилбензола) за счет внесения сульфоната натрия. Препарат получил название политрем. По данным Т.П. Веселовой, М.В. Дорошиной, И.А. Архипова (1987) доза политрема при фасциолезе крупного рогатого скота была снижена до 0,2 г/кг. По данным этих авторов политрем может применяться как индивидуально, так и групповым методом с кормом. Препарат эффективен также при других трематодозах. Может назначаться беременным животным. Срок ожидания для убоя животных составляет 15 сут после лечения политремом. ЛД<sub>50</sub> политрема при пероральном введении политрема белым мышам равна 12 г/кг. Препарат ингибирует активность ферментов, участвующих в углеводном обмене трематод, нарушает окислительно-восстановительные процессы, что приводит к гибели трематод.

И.А. Архипов и др. (1995) разработали на основе 1,4-бис-трихлорметилбензола куприхол путем внесения микроколичеств фталацианина меди. Получена 94,7%-ная эффективность препарата в дозе 0,15 г/кг при фасциолезе крупного рогатого скота. С.А. Абдулмагомедов и др. (1997), Б.М. Шипшев (1998), Э.И. Рехвиашвили (2002) подтвердили высокую эффективность куприхола при фасциолезе и других трематодозах жвачных животных.

**Тетраксихол.** Комплексный препарат на основе 1,4-бис-трихлорметилбензола и тетрахлордифенилсульфида был разработан И.А. Архиповым и др. (1997). Препарат в дозе 0,2 г/кг показал одинаково высокую активность при фасциолезе и парамфистомозе. 97,4%-ную эффективность тетраксихол показал при фасциолезе крупного рогатого скота в опытах Д.Н. Шемякова (1999). По данным Л.А. Лаптевой, И.А. Архипова (1997) ЛД<sub>50</sub> тетраксихола для крыс при введении в желудок составила 3 г/кг. Препарат выделяется из организма животных в течение 7–15 суток.

**Антитрем.** Представляет собой также трихлорметилбензол, производимый по новой технологии с внесением полиглицеридов (И.А. Архипов и др., 2001). По данным И.А. Архипова, Н.М. Меланича, Н.И. Кошеварова (2001) антитрем в дозе 0,2 г/кг показал 99,8%-ную эффективность при фасциолезе крупного рогатого скота.

Сравнительную эффективность различных антигельминтиков при фасциолезе крупного рогатого скота изучали Ю.Ф. Петров, В.М. Курочкина (2002). Эффективность составила тегалида 98,6 %, тиогалолола 92,6, фазинекса 96,6, фасковерма 92,8 и фенбендазола 96,8 %.

## 8.2. Парамфистоматидозы

Основным методом борьбы с парамфистоматидозами крупного рогатого скота до сих пор остается химиотерапия.

Начиная с тридцатых годов прошлого века было испытано при парамфистомидозах крупного рогатого скота большое количество препаратов, а именно экстракт корня мужского папоротника (F.C. Kraneveld, 1925), смесь мышьяка и медного купороса, сульфат меди (W.A. Simson, 1926), четыреххлористый углерод, тетрахлорэтилен, соединения меди и мышьяка (J. Guilhon, U. Priszczau, 1945), гексахлорэтан, танин, кофеин, глюкоза, ацетат

свинца, нитрат серебра, пенициллин, сера, ихтиол, сульфантрол (К.Н. Подберезский, 1951), фавлеровский раствор (К.В. Орлова, 1953), тимол (K.S. Bray, 1954), керосин, никотин (Н. Минчева, В. Дикаев, 1955), фенотиазин (Н.Л. Деусов, 1955), пиперазин (S. Gretillat, 1957), гексахлорэтан в сочетании с бентонитом, глиной, подсолнечным маслом или рыбьим жиром (К.А. Крюкова, Н.П. Цветаева, 1959), флюорид натрия, гексилрезорцинол, хлорофос (P.K. Reinecke, P.J. Swart, 1958), сульфатуанидин, отвар ромашки, гексанол, норсульфазол, дисульфид, фталазол, кофеин, ихтиол, глюкоза, осарсол, трипансинь, сахар (Г.В. Подлесный, 1959), проминтик, фреон-112 (J.G. Horak, 1962), петролейное масло, минтик (Ю. Вишняков, В. Иванов, 1963), эметин, энтеровиоформ, карицид (R.D. Katijar, T.R. Varshnej, 1963), керосин, деготь (Г.В. Подлесный, 1964), дитрибромсалициланилид (O. Utaka et al., 1964), дихлорофен, филиксан (Н.Г. Федорченко, 1966), клозантел (V. Sukhapesna et al., 1991), клорсулон (И.А. Архипов, 1995) и другие. Однако вышеуказанные препараты оказались недостаточно или практически не эффективными против парамфистом, а некоторые были токсичны для организма животных и не нашли применения в практике.

**Гексахлорофен** по данным P.K. Reinecke, P.J. Swart (1958), C.J. Bosman et al. (1961), J.G. Horak (1962), Н.Г. Федорченко (1966) оказался эффективным в дозе 20 мг/кг против неполовозрелых и взрослых парамфистомид. Однако был токсичным для организма крупного рогатого скота (P.F. Rolf, J.C. Boqay, 1987).

**Фенасал** проявил эффективность при парамфистомидозе животных в опытах J.G. Horak (1962), J.G. Horak, R. Clark (1963), J.G. Horak (1964). Г.В. Подлесный (1964) получил эффективность фенасала в дозе 50 мг/кг.

Никлозамид эффективен против неполовозрелых парамфистомид в дозе 65 мг/кг (A. Rahman, A. Rahman, 1980), 100 мг/кг (J. Boch, K. Schmid et al., 1983), 190 мг/кг (S.S. Chaudhri et al., 1983), 160 мг/кг двукратно (P.F. Rolf, J.C. Boqay, 1987), 200 мг/кг (M.R. Reddy, M. Hafeez, 1987), 300 мг/кг (J.S. Gill, H.S. Bali, 1987), 100 мг/кг (H.C. Malvija et al., 1994).

По данным А.И. Мереминского (1971), фенасал в дозе 75 мг/кг оказался не эффективным при парамфистомидозе крупного рогатого скота. Не эффективными были также феналидон, фенапэг и пегифен в дозе 90 мг/кг (М.Б. Мусаев, 1990). Такие противоречивые данные по эффективности фенасала вызваны разным возрастным составом парамфистомид в организме животных. Следовательно, фенасал эффективен против молодых парамфистом.



**Битионол**, являющийся производным дифенил сульфида, оказался эффективным при парамфистомидозе крупного рогатого скота (J. Guilhon, M. Graber, 1962). J. Horak (1965) получил 100%-ную эффективность битионола в дозе 75–100 мг/кг против неполовозрелых парамфистом. Битионол в дозе 70 мг/кг показал 99,9%-ную эффективность при парамфистомидозе крупного рогатого скота (Н.Г. Федорченко, 1966). О высокой эффективности битионола при парамфистомидозах крупного рогатого скота сообщали А.А. Васильев и др. (1970), В.Ф. Никитин (1978). Следовательно, битионол является наиболее эффективным антигельминтиком при парамфистомидозах крупного рогатого скота.

**Тиопагол** – 11,5%-ная суспензия битионола по данным А.С. Москвина (1991) оказал в дозе 70 мг/кг 80,8–100%-ный эффект против парамфистомид. При этом у большинства леченых животных отмечали диарею и временное снижение молочной продуктивности на 30–50 %. Препарат не производят.

**Теренол** (син.: резорантел) представляет собой 4'-бром-2,6'-диоксибензанилид, в опытах G. Lammler, B.N. Sanai, H. Herzog (1969) оказался в дозе 65 мг/кг высокоэффективным препаратом против молодых и взрослых парамфистомид. О высокой (90-100 %) эффективности теренола в этой дозе при парамфистомидозах крупного рогатого скота сообщали также T. Kobulej, J. Udvarhelyi (1972), K. Chroust (1973), W. Chowaniec et al. (1976). Препарат не производят.

**Оксиклозанид** (занил) по данным B. Georgiev, A. Gruev (1979) оказал в дозе 10 мг/кг 89,9%-ную эффективность при парамфистомидозах крупного рогатого скота. 98–100%-ная эффективность занила получена против парамфистомид D. Rapic (1980), S.S. Chaudhri et al. (1983, 1985), B. Morettini et al. (1984), J.S. Gill et al. (1987), H.S. Malvija et al. (1994).

**Нилзан** – комбинация терапевтических доз оксиклозанида и нилверма, по данным B. Georgiev, A. Gruev (1979), D. Rapic (1980), B. Morettini et al. (1984), P.F. Rolf, J.C. Boraj (1986), J.S. Gill, H.S. Bali (1987), K. Yaman et al. (1988) оказался эффективным препаратом против парамфистомид крупного рогатого скота.

Некоторую эффективность при парамфистомидозах крупного рогатого скота проявили гексахлорпараксиллол (Ш.А. Азимов, 1972; A. Petrov, J. Mesov, T. Rusov, 1975; Т. Трифонов, 1979; K. Stoimenov, 1982), гексихол (Т. Трифонов, 1983; В.А. Шабаев, И.К. Макальский, И.К. Алтухаев, 1986), албендазол (С.Н. Cortney et al., 1985; R. Tinar et al., 1988), фенбендазол (С.С. Липницкий, М.С. Бирюк, 1986; J.S. Gill, H.S. Bali, 1987), нетобимин (H.D. Ro-

mero et al., 1987), автолан (L.G. Kathiria et al., 1987), левацид (M. Cankovic et al., 1988), фазинекс (H.C. Malvija et al., 1994). Однако некоторые из указанных препаратов не производятся, а другие проявили активность против *P. cervi* только в повышенных дозах.

К. Yaman et al. (1988) сообщали о высокой эффективности при парамфистомидозах крупного рогатого скота вермафокса в дозе 50 мг/кг по тиофанату и 5,6 мг/кг по бротиониду.

Морантел цитрат также проявил 99,5%-ную эффективность против молодых парамфистом в Индии, о чем сообщали P.S. Srivastava et al. (1989).

Албендазол по результатам копроовоскопии показал в дозе 15 мг/кг в форме болюсов 90%-ный эффект при парамфистомидозах крупного рогатого скота (А.К. Das et al., 1990).

Тиофанат в дозе 10 г на 75 кг массы тела крупного рогатого скота и албомар в дозе 15 мг/кг проявили против взрослых парамфистомид соответственно 95,2 и 85,4%-ную эффективность (Р.К. Mohapatra et al., 1990).

С. Mage, P.H. Rejnal (1990) при испытании против парамфистомид 10 препаратов получили 70-94%-ный эффект битионола с левамизолом, а оксиклозанид, нетобимин, нитроксинил, клозантел, албендазол, тиофанат и гетолин оказались не эффективными.

**Политрем** в дозе 0,5 г/кг по данным М.Б. Мусаева (1991) показал 73,3%-ную активность при парамфистомозе крупного рогатого скота. Им отмечено, что действие препарата повышается при его даче в утреннее кормление.

Т.П. Веселова, И.А. Архипов, М.Б. Мусаев (1994) при испытании гексихола в дозе 0,3 г/кг при парамфистомозе крупного рогатого скота получили 97,6%-ную эффективность при средней интенсивности инвазии, равной 1443 экз./гол.

87–100%-ную эффективность при парамфистомозе крупного рогатого скота показали оксиклозанид в дозе 15 мг/кг и фенбендазол в дозе 7,5 мг/кг в течение 3 сут (К. Chroust, 1996).

Как показали данные литературы, при парамфистомидозах крупного рогатого скота наиболее высокую эффективность показали битионол, оксиклозанид, теренол и политрем.

### 8.3. Дикроцелиоз

Для дегельминтизации овец и крупного рогатого скота при дикроцелиозе в предыдущие годы было испытано различными авторами большое количество препаратов из разных классов хи-

мических соединений. Однако эффективными против дикроцелий оказались только некоторые. Кратко даем характеристику препаратов, проявивших активность при дикроцелиозе.

**Гексахлорэтан** впервые был предложен при дикроцелиозе М.М. Kaplan, S. Sakellariou (1947). В литературе имеются противоречивые данные по эффективности гексахлорэтана против дикроцелий. По данным G. Pegreff (1957), X.B. Аюпова (1958), D. Mura, G. Lei (1960) препарат оказался эффективным при фасциозле, а по мнению Г.А. Григоряна, П.К. Сваджяна (1955), А.М. Рубцовой (1956), J. Guilhon (1956) препарат не оказал действия на дикроцелий. Препарат токсичен и не применяется.

**Хлорофос** впервые испытали против дикроцелий М.Д. Клецов и др. (1959) и получили 54%-ный эффект в дозе 30 г на овцу. X.B. Аюпов (1962) при испытании хлорофоса в дозе 0,2 г/кг трехкратно получил 94,6%-ную эффективность. В последующие годы высокая эффективность хлорофоса при дикроцелиозе была подтверждена М.И. Сопельченко (1963), И.И. Вершининым и др. (1963), X.B. Аюповым (1963), Б.С. Салимовым (1974), С.М. Шахметовым (1977) и др. В настоящее время применение хлорофоса на сельскохозяйственных животных запрещено.

**Гексахлорпараксиллол** при дикроцелиозе был испытан В.И. Фетисовым (1964), X.B. Аюповым (1964). Получена 96,7%-ная эффективность препарата в дозе 0,8 г/кг. В.И. Фетисовым (1964, 1971) внедрен гексахлорпараксиллол, а затем гексихол при дикроцелиозе крупного рогатого скота. Эффективной дозой по данным автора против дикроцелий является доза 0,4 г/кг для коров и 0,5 г/кг для молодняка крупного рогатого скота. Высокий эффект препарата при дикроцелиозе был получен в Армении (В.Д. Акопян, 1965, 1974), Молдавии (Е.С. Згардан и др., 1966, 1968), Ульяновской области (А.А. Торопкин, 1966, 1967), Курской области (А.Я. Байдалин, В.В. Бородина, 1966).

В 1973 г. на основе гексахлорпараксиллола разработан гексихол (Т.П. Веселова и др., 1973), который в дозе 0,6 г/кг однократно и 0,3 и 0,4 г/кг двукратно показал 100%-ную эффективность (А.К. Лукин, В.И. Худошин, 1975). По данным В.И. Фетисова (1976) гексихол эффективен при дикроцелиозе в дозе 0,5 г/кг. Эта доза препарата была испытана в виде кормолекарственной смеси, приготовленной на УКС-1 и получена 99,1%-ная эффективность (В.А. Селюнин, Т.П. Максина, 1981).

**Гетолин** был разработан в ФРГ и успешно испытан при дикроцелиозе крупного рогатого скота (H.D. Grunder, 1963; A. Erhardt et al., 1963). Эффективность гетолина при дикроцелиозе бы-

ла подтверждена В.И. Фетисовым (1964–1971, 1975), Х.В. Аюповым (1964). Препарат не производят.

**Фенбендазол** (панакур), испытанный в дозе 25 мг/кг показал 98%-ную эффективность при дикроцелиозе (D. Duwel, R. Kirsch, R. Reisenleiter, 1975). Эффективность панакура против дикроцелий отмечена в опытах J. Corba et al. (1981), П.Т. Твердохлебова (1981), I. Beseda, P. Lietava (1983), Н.М. Стратана (1984), П.Т. Твердохлебова, М.А. Амарбаева (1986). Препарат эффективен против дикроцелий только в повышенной в 3–5 раз дозе.

**Тиабендазол** по данным J. Guilhon (1962–1965) показал 90–95%-ную эффективность в дозе 0,3–0,4 г/кг против дикроцелий. Об эффективности тиабендазола в дозе 50–100 мг/кг сообщали также S. Sibalic et al. (1963), M. Turpin, N. Debard (1964), R. Restani (1966), E. Arm et al. (1967), A. Vural, L.K. Whinten (1967), J. Lafay (1969), S. Delic et al. (1971) и др. Однако по данным В.И. Фетисова (1968, 1969, 1973) тиабендазол в дозе 0,5 г/кг был неэффективен против дикроцелий.

**Камбендазол** в дозе 30–40 мг/кг оказался эффективным при дикроцелиозе (S. Sibalic et al., 1971). Эффективность камбендазола была подтверждена также M. Cancovic, J. Rucavina (1973), В.И. Фетисовым (1976), П.Т. Твердохлебовым и др. (1977), J. Foix (1977), J. Corba et al. (1978), R. Chermette (1980), П.Т. Твердохлебовым (1981).

**Албендазол** (валбазен, вермитан, альбен, альвет) в дозе 15–20 мг/кг был испытан при дикроцелиозе и показал 88,8–99,6%-ный эффект (С. Himonas, V. Lukas, 1980). V.J. Theodorides et al. (1982), A. Mustafovic (1983), N. Dzakula et al. (1984) отмечали эффективность албендазола при дикроцелиозе.

**БМК** – метил-N-(2-бензимидазол) карбамат в дозе 0,2 г/кг при двукратном применении с интервалом 24 ч показал 100%-ную эффективность при интенсивности инвазии у контрольных животных 2216 экз./гол. (П.Т. Твердохлебов, 1981). По данным Н.М. Стратана (1984) БМК в дозе 150 мг/кг проявил 98%-ную эффективность.

**Бенацил** – метил-1-фенокси-ацетил-2-метоксикарбонил-аминобензимидазол по данным А.К. Лукина и др. (1977), П.Т. Твердохлебова (1981) эффективен при дикроцелиозе в дозе 0,25 г/кг.

**Диамфенетид** (ацемидофен) в дозе 0,24 г/кг показал 90%-ную эффективность против дикроцелий (G. Jolivet et al., 1974). Препарат в дозе 220–330 мг/кг был активным также в опытах J.P. Devillard, P. Vilemir (1976), R. Chermette (1980), П.Т. Твердохле-

бова (1981), Н.М. Стратана (1984). Получен 93%-ный эффект препарата в дозе 160 мг/кг против дикроцелий (I.L. Gundlach et al., 1982). Наоборот, J.G. Wood (1971), А.К. Лукин, В.И. Худошин (1975), В.И. Фетисов (1976), I. Rusev (1988) получили недостаточный эффект диаμφенетида при дикроцелиозе. После дачи препарата у отдельных животных отмечали диарею (J.C. Voгау, I. Eckert, 1973).

Кроме того, при дикроцелиозе животных испытано более 70 различных препаратов, но они оказались недостаточно эффективными (Е.Е. Коляда, 2004).

В разные годы при дикроцелиозе были испытаны различные известные антигельминтики, эффективность которых представлена в таблице 8.1.

### 8.1. Эффективность некоторых антигельминтиков при дикроцелиозе крупного рогатого скота по данным литературы

Препарат	Доза, мг/кг	Эффективность, %	Автор (ы)	Год
Камала	1000	83–99	Х.В. Аюпов	1964
Диазинон	200x2	95,6	Б.С. Салимов, У.Я. Узакон	1972
Дириан	50	96,6	А.К. Лукин, В.И. Худошин	1975
Рафоксанид	15	96,8	А.К. Лукин, В.И. Худошин	1975
Оксиклозанид	50	83,7	«-»	1975
Сульфен	100	79	«-»	1975
Празиквантел	50	88	N. Guralp et al.	1977
Лопатол	200	100	П.Т. Твердохле- бов	1981
Политрем	300	95,3–100	М.Б. Мусаев	1991

Следует отметить, что указанные в таблице препараты, за исключением политрема, не нашли применения для лечения крупного рогатого скота при дикроцелиозе по причине высокой токсичности, отсутствия на ветеринарном рынке, либо высокой стоимости. Наиболее широкое применение в ветеринарии получил политрем (Т.П. Веселова, М.В. Дорошина, И.А. Архипов, 1987). Эффективность политрема зависит от интенсивности инвазии. По данным М.Б. Мусаева (1991) политрем в дозе 0,3 г/кг по-

казал 100 и 85,6%-ную эффективность против дикроцелий при интенсивности инвазии, равной соответственно 535 и 5322,9 экз./гол.

#### 8.4. Описторхоз

Гексахлорпаракилол (АГФ-801, ГПК, гетол, гексикол, хлоксил), примененный на кошках и собаках, зараженных описторхами в дозе 100–150 мг/кг 2 дня подряд показал 100%-ную эффективность гексахлорпаракилола. При слабой интенсивности инвазии кошек клонорхисами применение хлоксила в дозе 100–300 мг/кг 2 дня подряд вызывало гибель 100 % гельминтов (Н.Н. Плотников, 1968).

По данным И.А. Архипова (2002) гексикол эффективен при описторхозе в дозе 200 мг/кг однократно.

Применение препарата при описторхозе, клонорхозе, меторхозе, псевдамфистоматозе, нанофитозе возможно после голодной диеты в дозе 400–600 мг/кг (А.А. Кузьмин, 2000).

#### 8.5. Трематодозы птиц

Большое внимание отечественные и зарубежные гельминтологи уделяли проблеме терапии трематодозов водоплавающих птиц. Так, Р.С. Шульц и В.С. Сутягин (1934) при эхиностоматидозах получили хорошие результаты после применения четыреххлористого углерода в дозе 4 мл на голову и филицилена в дозе 1–2 мл. Тетрахлорэтилен в их опытах проявил значительную антигельминтную активность, но вызывал у птиц токсические явления.

Эти же авторы, изучая в 1934 г. эффективность препаратов при нотокотилидозах гусей и уток пришли к выводу, что филицилен в дозе 1–2 г обладает ИИ=98,8 % и ЭЭ=71 % и не оказывает токсических явлений в этой дозе, а тетрахлорэтилен в дозе 1–2 мл показал эффективность, но вызывал резкие токсические симптомы у уток.

К.И. Абуладзе (1937) с успехом применил при трематодозах уток ареколин в дозе 2 мг/кг живой массы и четыреххлористый углерод в дозе 4 мл. Четыреххлористый углерод рекомендовали также В.И. Петровиченко и Г.А. Котельников (1960) в дозе 2–4 мл на голову в зависимости от возраста птицы.

Битионол в дозе 1 г/кг массы птицы назначали групповым способом в смеси с кормом И.И. Коваленко, Г.В. Кальченко, Г.В. Тропинин (1976). Они рекомендуют применять препарат в дозе 0,6 г/кг. Дихлорофен в дозе 0,4 г/кг по данным Н.В. Чурина (1964) проявил 100%-ную эффективность при нотокотилидозах уток и гусей. Препарат назначают однократно индивидуально или групповым способом в смеси с увлажненной мешанкой.

И.И. Коваленко (1981), изучая в Днепропетровской области эффективность фенасала при трематодозах гусей, установил, что препарат в дозе 0,3 г/кг полностью освобождает гусят от трематод.

К.И. Абуладзе (1990) при эхиностоматидозах водоплавающих птиц советует использовать фенасал в дозе 0,6 г/кг с кормом групповым способом, а также четыреххлористый углерод в дозе 2–4 мл на голову. При нотокотилидозе автор рекомендует дихлорофен в дозе 0,4 г/кг с увлажненной мешанкой. Во время дегельминтизации автор рекомендует выдерживать птицу в изолированном помещении в течение 3 сут.

А.М. Dunn (1978) при трематодозах пищеварительного канала птиц рекомендует празиквантел в дозе 25 мг/кг внутрь и битионол в дозе 0,9–1 г/кг массы птицы.

При трематодозах (простогонимозе и плягиорхозе) птиц согласно Инструкции о мероприятиях по предупреждению и ликвидации заболеваемости животных гельминтозами (1999) применяют четыреххлористый углерод: для кур – в дозе 2–5 мл на голову однократно, для индеек – двукратно с интервалом 5–7 сут в дозах от 8 до 12 мл на голову. Препарат вводят путем инъекции в зоб или с помощью пищевода зонда.

## 8.6. Трематодозы диких копытных

Н.В. Требоганова (1997) для дегельминтизации зубров рекомендует применять при фасциолезе:

– политрем в дозе 0,2 г/кг в смеси с комбикормами однократно (одна часть препарата и 6 частей корма). Возможно применение препарата в смеси с поваренной солью в соотношении 2:1 или с сухим кормовым витамином;

– куприхол в дозе 0,15 г/кг (применяют также, как и политрем). Следует отметить наличие медикаментозного запаха у этих препаратов, в связи с чем зубры могут не съедать полную норму. Для соблюдения дозировки препарата можно за сутки до дегель-

минтизации не кормить животных концентрированными кормами, разделить норму препарата на две части и скормить в 2 приема;

– фазинекс (триклабендазол) применяют в форме 10%-ной суспензии в дозе 12 мг/кг из расчета 6 мл на 50 кг массы тела перорально в смеси с комбикормом однократно.

При дикроцелиозе зубров автор рекомендует применять куприхол или политрем в дозе 0,2 г/кг как и при фасциолезе.

## 8.7. Трематодозы человека

Наиболее эффективным антигельминтиком при трематодозах человека является празиквантел, обладающий широким спектром действия, включая трематод и цестод. Препарат прошел клинические испытания в течение 20 лет. Однако до сих пор механизм его действия изучен недостаточно (Т.А. Day, J.L. Bennett, R.A. Pax, 1992). Празиквантел способен нарушать гомеостаз кальция и вызывать медленный паралич взрослых трематод (P.J. Brindley, A. Sher, 1990). Исследования при шистосомозе показали, что иммунная реакция хозяина и развитие специфических антител необходимы для получения антигельминтного эффекта празиквантела.

Празиквантел является лучшим препаратом против шистосомоза (табл. 8.1). В эндемичной по шистосомозу местности лечение празиквантелом имеет еще большее распространение (M.C. Latham, L.S. Stephenson, K.M. Kurz et al., 1990). Массовое лечение празиквантелом обычно используется для борьбы с заболеваниями, передающимися через воду и моллюсков. Однако при частом или массовом применении празиквантела возникают резистентные штаммы паразитов, что свидетельствует о неэффективности препарата для применения в крупных масштабах (Т.А. Day, J.L. Bennett, R.A. Pax, 1992). В некоторых эндемичных регионах недостаточная эффективность празиквантела может быть обусловлена более быстрой реинвазией, чем развитием резистентного штамма. При заражении человека *Schistosoma mansoni* наиболее эффективным и дешевым препаратом является оксамниквин.

Празиквантел эффективен также против других видов трематод человека (табл. 8.2), кроме *F. hepatica*, против которых чувствителен битионол в ежедневной дозе 30–50 мг/кг в течение 10–15 суток, а также триклабендазол. На наш взгляд, при фасциолезе целесообразно применять триклабендазол.



## 8.2.Рекомендуемые препараты при трематодозах человека

Препарат	Показания	Доза, кратность	Побочное действие
Празиквантел	Шистозомоз	20 мг/кг 2 раза в сутки в течение 1 сут	Головная боль, головокружение, сонливость, абдоминальный дискомфорт
	Клонорхоз, описторхоз	25 мг/кг 3 раза в сутки в течение 1 сут	
	Парагонимоз	25 мг/кг 3 раза в сутки в течение 2 сут	
	Фасциолез	25 мг/кг 3 раза в сутки в течение 1 сут	
	Нанофиетоз, метагонимоз, гетерофиоз	20 мг/кг 3 раза в сутки в течение 1 сут	
Оксамниквин Триклабендазол Битионол	Шистозомоз	15 мг/кг однократно	
	Фасциолез	10 мг/кг однократно	
	Фасциолез	30–50 мг/кг в течение 10–15 сут	

## Глава 9

### Терапия нематодозов животных

#### 9.1. Нематодозы жвачных

**Албендазол** по данным V.J. Theodorides et al. (1976), J.C. Williams (1977, 1981) является антигельминтиком широкого спектра действия. В дозе 7,5 мг/кг албендазол эффективен при нематодозах легких и пищеварительного тракта. В настоящее время албендазол широко применяют в разных странах, в том числе в России. О высокой эффективности албендазола сообщали

при диктиокаулезе G.W. Benz, J.V. Ernst (1978), при стронгилятозах пищеварительного тракта H. Herlich (1977), G.W. Benz, J.V. Ernst (1977), U. Andersen (1982), C. Bauer, H.J. Burger (1984), A. Jacob (1984), C. Courtney, E. Greiner, R. Whitten (1986), P. Dorny et al. (1988) и др.

По данным R.P. Herd, L.E. Heider (1985) применение албендазола способствует повышению прироста массы тела леченых телок на 28,9 % и снижению в 7 раз контаминации пастбищ инвазионными элементами. Однако при длительном применении препарата развиваются резистентные к его действию штаммы нематод. По сообщению А.С. Pinheiro, F.A. Echevaria (1990) албендазол в дозе 7,5 мг/кг оказал 81–88%-ный эффект против гемонхов.

Албендазол также применяют в форме болусов пролонгированного действия, которые в течение 4 мес предотвращают заражение молодняка крупного рогатого скота и способствуют получению 10,7 кг дополнительного прироста (Т. Schnieder, R. Lotze, M. Stoye, 1991).

H.G. Bhongade et al. (1993) испытали валбазен (2,5%-ную суспензию албендазола) в дозе 10 мг/кг на лактирующих коровах и получили положительные результаты. Спустя 30 сут после дегельминтизации у коров наблюдали повышение удоев молока, уровня гемоглобина, концентрации глюкозы, протеина и кальция в крови и значительное снижение количества яиц гельминтов в фекалиях. Как правило, албендазол применяют в пастбищный период по 2 или 3-кратной схеме дегельминтизации. Леченые животные имели массу тела на 12,9 кг выше, чем контрольные.

В нашей стране албендазол испытывал И.А. Архипов (1995, 1998). Албендазол обладает высокой эффективностью против диктиокаул, нематодир, гемонхов, остертагий, кооперий, трихостронгил.

Албендазол имеется на отечественном рынке ветеринарных препаратов и является одним из самых применяемых антигельминтиков.

**Авермектины** были разработаны впервые фирмой «Мерк» в 1975 г. J.R. Egerton et al. (1979), D.A. Ostlind et al. (1979). Коммерческий препарат – полусинтетический ивермектин в дозе 0,2 мг/кг обладает высокой эффективностью против нематод, личинок оводов, а также против вшей и клещей. Ивермектин нашел широкое применение в ветеринарии. В 1991 г. препарат применялся в 60 странах мира на крупном рогатом скоте, овцах и других видах животных.

Существует несколько модификаций авермектинов.

**Абамектин** имеет высокую эффективность и широкий спектр действия, в том числе против нематод, клещей в дозе 0,2 мг/кг. По данным J.R. Egerton et al. (1979) абамектин более эффективен против нематод, чем ивермектин, но менее активен против членистоногих.

**Моксидектин** имеет свойства, более близкие к абамектину, чем к ивермектину. У моксидектина более выражены антигельминтные и акарицидные свойства и менее выражены инсектицидные свойства. В то же время S. Ranjan et al. (1992), P.J. Scholl et al. (1992) сообщали о недостаточной активности цидектина при коопериозе и нематодирозе.

**Дорамектин** по спектру действия более соответствует авермектину В<sub>1</sub>, на что указывали R.M. Jones et al. (1993), N.B. Logan et al. (1993).

Высокая антигельминтная эффективность ивермектина подтверждена разными авторами в различных странах мира. Препарат обладает персистентным действием. D. Barth (1983) сообщал о 99%-ной эффективности ивермектина в дозе 0,2 мг/кг при коопериозе и остертагиозе при его введении за 7 и 14 сут до заражения животных. После введения ивермектина за 21 сут до заражения количество яиц кооперий и остертагий снизилось на 39–75%. Ивермектин обладает высокой эффективностью против личиночных стадий нематод (R. Alva-Valdes et al., 1984; G.W. Benz, J.V. Ernst, J.R. Egerton, 1984).

По данным J. May (1984) ивермектин показал 100%-ный эффект против взрослых, неполовозрелых и гипобиотических личинок остертагий. По мнению автора крупный рогатый скот целесообразно дегельминтизировать через 3 и 8 недель после выгона животных на пастбище, а 3-й раз после перевода их на стойловое содержание. Первые две дегельминтизации предотвращают заражение животных, а третья предотвращает вспышку зимнего остертагиоза.

О высокой эффективности ивермектина против нематод, клещей, вшей и личинок гиподерм у крупного рогатого скота сообщали S. Marriner et al. (1987), D. Barth (1986), M. Eysker et al. (1988).

В нашей стране испытан при многих паразитарных болезнях крупного рогатого скота с получением высокой эффективности (И.А. Архипов, 1987; Ф.А. Волков, 1993 и др.). Кроме ивомека, в России успешно прошли испытания ивомека плюс, дектомакса (И.А. Архипов и др., 1997) и др. Следует отметить, что Ф.А. Волковым и др. (2000) опубликована монография по применению

ивермектинов в ветеринарии, где представлены результаты испытаний ивермектинов в нашей стране и дан подробный анализ более 130 отечественных работ по ивермектинам.

По данным В.А. Апалькина (1996) в Алтайском крае испытаны и широко применяются для крупного рогатого скота ивомек инъекционный, ивомек плюс, ивомек пурон, дуотин, аверсект, фармации, цидектин. обладающие широким спектром действия. Эти препараты назначают с лечебной или профилактической целью. Лучший профилактический эффект достигается при назначении препаратов в поздние-осенний период во время постановки скота на стойловое содержание. Автором рекомендована последовательность проведения обязательных противозооотических мероприятий в скотоводстве Алтайского края.

**Левамизол гидрохлорид** (син.: нилверм, оровермол, левазол, антгельвет, цитарин, Байер 9051, риперкол, спартакон, беламизол и др.) разработан А.Н. Raeymackers et al. (1966). Применение получили две формы: тетраимизол (нилверм) и левамизол, которые отличаются изомерами. Тетраимизол представляет собой смесь лево- и правовращающихся изомеров. Левамизол включает только левовращающийся изомер. Антительминтной активностью обладает *L*-изомер. Левамизол – токсичный препарат. Его индекс безопасности низкий – 1,5–2 (М.Д. Clarkson, М.К. Veg, 1970). Левамизол применяется на крупном рогатом скоте только при нематодозах. Не рекомендуется применять препарат совместно с фосфорорганическими соединениями, так как он обладает антихолинэстеразной активностью. Препарат быстро выделяется из организма. В течение 1 и 3 сут после применения левамизол не обнаруживают соответственно в молоке и мясе. Левамизол и нилверм эффективны как против взрослых, так и личинок нематод, но не эффективны против гипобиотических личинок нематод (W.C. Campbell, R.S. Rew, 1986) и не обладают овоцидным действием.

Левамизол и нилверм не обладают эмбриотропными свойствами. Иногда после введения левамизола проявляется побочное действие в форме саливации, брадикардии, тремора мышц и даже гибели животных. Левамизол применяется в форме инъекционного раствора и раствора для накожного нанесения. Нилверм выпускается в форме гранулята и назначается крупному рогатому скоту индивидуально перорально. В ВИГИСе была создана лекарственная форма нилверма, которая в дозе 7,5 мг/кг, т. е. в 2 раза меньшей дозе, чем нилверм, показала 100%-ный эффект при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота.

**Фенбендазол** (син.: панакур и др.) имеет широкий спектр антигельминтного действия. Активен против нематод (R.J.G. Sawthorne, 1984). Препарат был синтезирован С. Baeder et al. (1974). Панакур эффективен практически при всех нематодозах крупного рогатого скота в дозе 15 мг/кг. Против мониезий препарат эффективен в дозе 10 мг/кг, против протостронгилид – в дозе 15 мг/кг, против фасциол и дикроцелий – в дозе 100 мг/кг. Препарат активен в отношении личинок стронгилят, задержавшихся в развитии. По данным D. Duwell (1980), E. Kutzer et al. (1974) фенбендазол в дозе 0,25 мг/кг/сут в течение 14 сут и в дозе 1,4 мг/кг/сут в течение 4 сут эффективен против нематод пищеварительного тракта, включая ингибированных личинок остертагий и диктиокаул. Однако препарат менее эффективен при трихоцефалезе и стронгилоидозе (H.V. Bosche, F. Rochette, C. Horig, 1982). Препарат хорошо переносится крупным рогатым скотом. Смертельная доза фенбендазола для крупного рогатого скота равна 750 мг/кг. Он не обладает эмбриотропным свойством. Срок ожидания для использования в пищу мяса после лечения животных составляет по данным D. Duwell (1980) 14 сут. Фенбендазол нашел широкое применение в нашей стране.

**Мебендазол** (син.: R 17635, овителлин, пантеллин, вермиракс, вермокс, мебенвет) разработан J.P. Brugmans et al. (1971) и впервые испытан D. Walker, D. Knight (1972). Мебендазол в дозе 15 мг/кг эффективен при гемонхозе, трихостронгилезе, буностомозе, стронгилоидозе, зофагостомозе, трихоцефалезе, мониезиозе и других гельминтозах крупного рогатого скота (D. Duwell, 1980; J. Berger, 1980). Проведенный эксперимент по применению 5%-ной суспензии мебендазола на 157 овцах и 34 головах крупного рогатого скота, показал высокую эффективность суспензии мебендазола против личиночной и взрослой стадии широкого спектра нематод овец и крупного рогатого скота. В ходе эксперимента овцам и крупному рогатому скоту 5%-ную суспензию мебендазола давали в дозе 15 мг/кг с помощью внутрижелудочного зонда. Эффективность применения суспензии мебендазола у овец против всех стадий *H. contortus*, *T. colubriformis*, *G. pachyscelis*, *N. spathiger* и *C. ovina* колебалась от 99,4 до 100 %. Хорошая эффективность была получена против более устойчивой *Ostertagia*, с 90,8 % против личинок 5-й стадии и половозрелой формы до 98,9 % против личинок 4-й стадии. Мебендазол был эффективен (97,3–99,9 %) против личинок 4, 5-й и половозрелой стадии *O. columbianum*, но был слабоэффективен против личинок 3-й стадии. Эффективность против *D. filaria* была равной 82,2 % про-

гив личинок 3 и 4-й стадии и 99,7 % – против личинок 5-й стадии и половозрелых особей. Эффективность применения суспензии мебендазола у крупного рогатого скота против личинок 4-й и половозрелой стадии *H. placei*, *C. pectinata*, *B. phlebotomum* и *O. radiatum* колебалась в пределах 91,5–100 %.

Мебендазол в дозе 7,5 мг/кг (ДВ) применяли 103 телятам, зараженным стронгилятами пищеварительного тракта и стронгилоидами, один раз в день в течение двух суток. У телят после дачи препарата отклонений от нормы не наблюдалось. Эффективность мебендазола при стронгилятозах телят составила 93,8 и стронгилоидозе – 88,5 % (М.В. Якубовский, 2003).

Анализ литературы показал, что при гельминтозах крупного рогатого скота предложено большое количество антигельминтиков. Однако многие из них в настоящее время не применяются в ветеринарной практике по разным причинам. В связи с экономической реформой производство отечественных антигельминтиков практически прекратилось. Вместе с тем в Россию поступает много импортных антигельминтиков и эндэктоцидов, применение которых не всегда безопасно по токсикологическим параметрам и иногда невозможно из-за высокой их стоимости для хозяйств.

## 9.2. Нематодозы лошадей

Применение антигельминтиков является одним из основных мер борьбы с нематодозами лошадей. Для терапии гельминтозов лошадей в предыдущие годы было предложено большое количество препаратов.

Кратко представляем характеристику основных препаратов, предложенных для дегельминтизации лошадей при нематодозах.

**Тиабендазол** по данным M. Stoye (1968), M.C. Round (1971), J.H. Wakelin (1971), J.H. Drudge et al. (1983) обладает нематодоцидным действием на лошадях. Высокая эффективность препарата в дозе 44 мг/кг получена против *Strongyloides westeri*.

M.C. Round (1976), Z.W. George et al. (1981) получили лечебный эффект тиабендазола при диктиокаулезе лошадей в дозе 440 мг/кг двукратно.

R.P. Herd (1986, 1987) рекомендовал применять тиабендазол при стронгилятозах лошадей в дозе 44 мг/кг, а против мигрирующих личинок *Strongylus vulgaris* – в дозе 440 мг/кг в течение 2-х сут .

О применении тиабендазола в дозе 44 мг/кг при желудочно-кишечных гельминтозах лошадей сообщали J. Durez, M. Pecheur (1972), рекомендовавшие дегельминтизировать лошадей весной и перед зимовкой.

По мнению M. Stoye (1972) тиабендазол целесообразно применять в дозе 50–75 мг/кг против стронгилоидов, стронгилид, *T. axei* и оксиур и в дозе 100 мг/кг – против *P. equorum*.

O. Helle, J. Gillund, H. Li (1972) при испытании 6 препаратов лучший эффект получили от тиабендазола.

J.A. Bogan, J.A. Duncan (1984), O. Helle (1986), J.A. DiePietro, K.S. Todd (1989) применяли тиабендазол с целью профилактики параскаридоза жеребят. Эффективность препарата в дозе 88 мг/кг против взрослых *P. equorum* составила 42 %.

Тиабендазол при применении в дозе 50 мг/кг на лошадях-продуцентах сывороток показал 93,4–100%-ную экстенсивность против кишечных стронгилят и 36%-ную эффективность против параскарида (А.Д. Нечиненный, 1976).

При продолжительном применении тиабендазола стали отмечать развитие резистентности нематод к его действию, о чем указывали С. Bauer (1983), J.H. Drudge, S.C. Toliver, E.T. Lyons (1984) и другие.

Препарат в настоящее время при гельминтозах лошадей не применяют.

**Мебендазол** (син.: мебенвет, телмин, вермокс и др.) по данным D.G. Bennett (1973), R.E. Bradley, C.V. Radhakrishnan (1973), J.H. Drudge, E.T. Lyons, S.C. Tolliver (1974), O.W. Ostman (1973) и других авторов показал высокую эффективность при параскаридозе, стронгилидозах, оксиурозе и пробстмерийозе лошадей.

D. Walker, D. Knight (1972) при испытании мебендазола в дозе 6–13 мг/кг при стронгилидозах лошадей получили 99%-ную эффективность. Количество яиц стронгилид снизилось в г фекалий с 631 до 5–10 экз. после дегельминтизации.

При испытании мебендазола в форме 10%-ных гранул в дозе 4 г ДВ на лошадь получена 89,3%-ная эффективность при стронгилидозах и 98,9%-ная – при параскаридозе. Побочного действия мебендазола на организм лошадей не отмечали (E. Saure, K. Nitz, 1972).

R.K. Reinecke, D.J. Roux (1972) получили высокую эффективность мебендазола в дозе 2 г на лошадь против взрослых стронгил, альфортий, делафондий, триодонтофор, кратеростом, трихонем, шульцитрихонем, циликоциклов, параскарида, оксиур,

пробстмейр и не активность против габронем, трихостронгил и стронгилоидов.

По данным R. Neaw, J. Callear (1973) мебендазол в дозе 2,5 мг/кг в опыте на 31 лошади показал соответственно 96,1 и 97,8%-ное снижение количества яиц нематод в фекалиях, соответственно, через 14 и 28 сут после лечения, а после дегельминтизации лошадей в дозе 10 мг/кг количество яиц нематод в г фекалий снизилось через 28 сут с 11300 до 350 экз. Через 14 сут после лечения яиц нематод в фекалиях не обнаруживали.

D. Bennett et al. (1974) сообщали о хорошей переносимости мебендазола лошадьми. Препарат в дозах 44, 88, 176 и 352 мг/кг однократно и в дозе 8,8 мг/кг в течение 15 сут не вызывал клинических отклонений в состоянии лошадей.

В опытах типа «критический тест» J.H. Drudge, E.T. Lyons, S.C. Tolliver (1974) мебендазол в дозе 8,8 мг/кг показал эффективность, равную против параскарид 100 %, делафондий 94–100, альфортий 64–98, стронгил 100, мелких стронгилят 81–85, оксиур и пробстмейр 100 % и не эффективность против габронем, драшей, трихостронгил, аноплоцефалят и гастрофил.

М. Файзыев (1974) при испытании мебендазола в дозе 10 мг/кг двукратно и 15 мг/кг однократно на 70 лошадях получил 100%-ную эффективность против стронгилят пищеварительного тракта.

Испытание микронизированного мебендазола в дозе 5, 10, 15 и 20 мг/кг при аноплоцефалидозе лошадей показало соответственно 35, 52, 96 и 99%-ную эффективность (J.D. Kelly, S.A. Bain, 1975).

Высокую эффективность мебендазола при нематодозах лошадей отмечали также J. Guilhon et al. (1973), H. McCurdy et al. (1976), J. Guerrero, M.L. Sharp (1979), Н.Т. Кадыров (1983), R.P. Herd, T.B. Miller, A.A. Galel (1981), J.A. Bogan, J.L. Duncan (1984), J.A. DiPietro, K.S. Todd (1989), Н.Т. Кадыров и др. (1991), С.Р. Jzguierdo (1991), А.В. LuzPereira (1995) и др.

**Камбендазол** при испытании на 49 лошадях в дозе 15–20 мг/кг показал 100%-ную эффективность против взрослых и неполовозрелых *P. equorum*, взрослых оксиур и делафондий, 99,5 % – против взрослых стронгилят и 70,6 % – против неполовозрелых стронгилят, 99,7 % – против стронгилоидов и в дозе 50 мг/кг – 100%-ный эффект против *S. edentatus*, *S. vulgaris* и *S. equinus* (T.R. Bello et al., 1973; R.K. Lange, R. Grassier, 1975).



В опытах R. Cook (1975) камбендазол в форме 45%-ной пасты в дозе 11–40 мг/кг показал 99,5%-ную эффективность при гельминтозах лошадей.

Наиболее предпочтительным, по мнению A. Ardans, G. Walters (1975), является применение камбендазола в форме пасты, чем в форме гранул или суспензии.

Камбендазол в России не зарегистрирован и не применяется вследствие наличия у него и некоторых других препаратов из группы бензимидазолкарбаматов эмбриотропных свойств.

**Дихлорфос** (син.: атгард, эквигард, эквигель) был испытан при нематодозах лошадей с положительным результатом (N.G. Fowler, D.A. Evans, R.A. Wickham, 1970).

96%-ную эффективность при желудочно-кишечных гельминтозах лошадей дихлорфос показал в дозе 32–60 мг/кг (J. Durez, M. Pecheur, 1972). Авторы не рекомендуют применять дихлорфос с холином, фенотиразином или другими ФОСами.

Высокая антигельминтная эффективность дихлорфоса отмечена R.P. Herd, T.B. Miller, A.A. Gabel (1981), J.A. Bogan, J.L. Duncan (1984), T. Barragry (1984), R.B. Wescott (1986), S. Marriner (1986), P.E. Rolf, K.L. Dawson (1994) и др. Однако после дачи дихлорфоса у лошадей снижается на 87 % активность холинэстеразы в течение 49 сут.

**Трихлорфон** (син.: метрифонат, хлорофос, трихлорофен, негувон, дирекс и др.) широко применяют при нематодозах лошадей.

Трихлорфон в дозе 30–40 мг/кг и также его комбинация с фебантелом (6 мг/кг) или тиабендазолом (44 мг/кг) показали 100%-ную эффективность против стронгилид, оксиур, трихонематид и личинок гастрофил (M. Pecheur, A. Benakhla, 1982; E.G. Morini, R. Basco, 1982).

J.H. Drudge, S.C. Tolliver, E.T. Lyons (1984), B.L. Presson et al. (1984), J.A. DiPietro, K.S. Todd (1989), C.P. Jzguierdo (1991), G.F. Santos et al. (1995) и другие исследователи также сообщали о высокой эффективности трихлорфона в дозе 40 мг/кг в форме пасты против стронгилид, параскарид и цистостом лошадей.

**Левамизол гидрохлорид** (син.: цитарин, нилверм, левазол, риперкол и др.) J. Drudge et al. (1974) испытывали в опытах типа «критический тест» и получили 100%-ную эффективность в дозе 8 мг/кг против взрослых и неполовозрелых параскарид, 78 % – против неполовозрелых оксиур, 33 % – против взрослых оксиур, 97 % – против пробстмейр, *S. vulgaris*, 63 % – против *S. edentatus* и 87 % – против *Habronema muscae*.

Левамизол в дозе 8–15 мг/кг оказался эффективным при стронгилятозах, диктиокаулезе (M. Round, 1976) и параскаридозе (J.A. DiPietro, K.S. Todd, 1989).

Н.Т. Кадыров и др. (1991) рекомендовали применять нилверм в сочетании с фенотиразином или пиперазином.

**Оксибендазол** при испытании на 40 лошадях в дозе 10 мг/кг показал 100%-ную эффективность при параскаридозе и несколько меньшую активность против других видов гельминтов (J.H. Drudge, E.T. Lyons, S.C. Tolliver, 1979).

Оксибендазол в дозе 10 мг/кг в форме 10%-ной суспензии показал 100%-ный эффект против *P. equorum*, оксиур, стронгилид. Препарат был не эффективен против личинок гастрофил, неполовозрелых стронгилид и аноплоцефалид.

J.H. Drudge et al. (1985) применяли оксибендазол в дозе 10 мг/кг с 8-недельным интервалом в конефермах, где ранее в течение 4 лет применяли камбендазол в дозе 20 мг/кг. В течение 1, 2, 3, 4 и 5 лет применения препарата количество яиц стронгилят в фекалиях снизилось соответственно на 98, 80, 81, 69 и 43 %, что указывает на развитие резистентных штаммов стронгилят.

Об эффективности оксибендазола при нематодозах лошадей сообщали V.J. Theodorides et al. (1982), J.A. Bogan, J.L. Duncan (1984), J.H. Drudge, S.C. Tollivet, E.T. Lyons (1984), T. Barragry (1984), L. Korner (1984), R.B. Wescott (1986), A.B. LuzPereira et al. (1995) и др.

**Оксфендазол** (син.: синантик, систамекс и др.) впервые был испытан на лошадях E.T. Lyons, J.H. Drudge, S.C. Tolliver (1981). Оксфендазол в форме 10%-ной суспензии в дозе 10 мг/кг показал 100%-ный эффект при параскаридозе, оксиурозе и стронгилидозах и неэффективность против личинок гастрофил, неполовозрелых стронгилид и аноплоцефалид.

Препарат в дозе 10 мг/кг в форме суспензии и пасты проявил 100%-ную эффективность против взрослых *P. equorum*, *O. equi*, *S. edentatus*, *S. vulgaris*, *T. axei* и недостаточную активность против неполовозрелых *P. equorum*, *H. microstoma* и *A. perfoliata*. Эффективность препарата была практически одинаковой в форме пасты и суспензии и составила 98–99 % против неполовозрелых *O. equorum* и 84–88 % против неполовозрелых стронгилид (P.A. Kingsbury, J.F.S. Reid, 1981).

100%-ную эффективность оксфендазола в дозе 2,5 мг/кг в комбинации с трихлорфоном (40 мг/кг) получили против взрослых *S. vulgaris*, *S. edentatus*, *O. equi*, *P. equorum*, личинок 4-й ста-

дии *O. equi*, личинок 2 и 3-й стадий *G. nasalis* (B.L. Presson et al., 1984). Эффект препарата составил против трихонематид 97 %.

L. Korner (1984) при испытании оксфендазола в дозе 10 мг/кг в форме 18,5%-ной пасты на 100 лошадях получил снижение количества яиц нематод с 5 до 0,5 тыс. экз.

J.A. DiPietro, K.S. Todd (1989) при изучении химиофилактики параскаридоза лошадей путем применения препарата жеребятм с 6–8-недельного возраста в течение года с 6–8-недельным интервалом получена 90–100%-ная эффективность.

О высокой эффективности оксфендазола при нематодозах лошадей сообщали T. Barragry (1984), J.A. Bogan, J.L. Duncan (1984), R.B. Wescott (1986), A.B. Luz Pereire et al. (1995).

**Фебантел** (син.: ринтал) K. Enigk, A. Dey-Hazra (1978), M.A. Hasslinger, R. Muller (1978) испытали в дозе 6 мг/кг и получили 98%-ный эффект при стронгилидозах лошадей.

67%-ную эффективность против стронгилид и трихостронгилюсов получили R.P. Herd, T.B. Miller, A.A. Gabel (1981) при испытании фебантела в дозе 6 мг/кг на 9 лошадях.

Высокую эффективность и хорошую переносимость получили F.G. Flasshoff et al. (1980) при испытании препарата в этой дозе.

E.G. Morini, R. Basso (1982) сообщали о высокой эффективности фебантела в комбинации с трихлорфоном. Препарат в дозе 6 мг/кг по фебантелу и 30 мг/кг по трихлорфону показал 100%-ную эффективность против стронгилид, трихонем, параскарид, оксиур, аноплочефалят и гастрофил.

J.A. DiPietro et al. (1989) получили 58,7%-ную эффективность фебантела в дозе 6 мг/кг и 99,7%-ную – комбинации фебантела с пиперазин цитратом (25 мг/кг) против стронгилид на 40 лошадях.

О высокой нематодоцидной эффективности и безопасности применения фебантела сообщали также J.H. Drudge et al. (1984), T. Barragry (1984), R.B. Wescott (1986) и др.

**Пирантел тартрат** и **пирантел памоат**. M. Stoye (1972) получил высокую эффективность пирантел тартрата в дозе 15–20 мг/кг против параскарид, стронгилид и оксиур лошадей. Жеребят автор рекомендует дегельминтизировать в апреле, июне, августе, октябре и декабре.

При испытании пирантел тартрата в дозе 12,5 мг/кг в форме порошка J. Durez, M. Pecheur (1972) получили 94%-ный эффект при стронгилятозах, параскаридозе и оксиурозе лошадей. Авторы рекомендуют дегельминтизировать лошадей 2 раза в год: первый раз весной и второй – осенью.

По данным О. Helle, J. Gillund, H. Li (1972) после дачи пирантел тартрата у лошадей снизилось количество яиц нематод в фекалиях, но наблюдали угнетение и потерю аппетита у отдельных лошадей.

R.P. Herd, T.B. Miller, A.A. Gabel (1981) установили 93–100%-ное снижение количества яиц нематод в фекалиях лошадей после применения пирантел памоата в дозе 6,6 мг/кг при стронгилидозах и трихостронгилезе.

Высокую эффективность пирантела при параскаридозе и других нематодозах лошадей получили также J.A. Bogan, J.L. Duncan (1984), J.H. Drudge, S.C. Tolliver, E.T. Lyons (1984), T. Barragry (1984), S. Marriner (1986), R.B. Wescott (1986), J.A. DiPietro, K.S. Todd (1989), M.A. Hasslinger, S. Tausend (1989), A.B. Luz Pereira et al. (1995) и др.

**Фенбендазол** при нематодозах лошадей был впервые испытан К. Enigk et al. (1974). Препарат оказал высокую эффективность в дозе 5 мг/кг против мелких стронгилид, в дозе 10 мг/кг против *P. equorum* и в дозе 50 мг/кг против стронгилоидов. Преимуществами фенбендазола являются небольшая доза, возможность дачи с кормом и безопасность применения.

M. Forster, M.A. Hasslinger (1974) получили 98,6%-ный эффект препарата в дозе 3,5 мг/кг против стронгилид и 63,2%-ный эффект против параскарид лошадей, а в дозе 5 мг/кг – 81,9%-ную эффективность против параскарид.

100%-ную эффективность фенбендазола в дозе 5 мг/кг против взрослых *O. equi*, *S. vulgaris* и несколько меньшую эффективность против *S. equinus*, *P. equorum* получили J. Drudge et al. (1975). Авторы не отмечали токсического действия препарата.

Фенбендазол в форме 10%-ной суспензии и гранул в дозе 7,5 мг/кг полностью освободил лошадей от гельминтов. Яйца параскарид и стронгилид появились вновь в фекалиях лошадей через 3 недели после лечения (Е. Lange, К. Tompsen, 1976).

S. Furmaga et al. (1976) получили 100%-ную эффективность фенбендазола в дозе 7,5 мг/кг против нематод пищеварительного тракта. По мнению авторов фенбендазол является перспективным антигельминтиком из-за высокой эффективности, безопасности, удобству применения и быстрому выведению из организма.

R. Kirsch (1977) при испытании препарата в дозе 7,5 мг/кг получил 100%-ную эффективность против взрослых стронгилид и параскарид. В незначительном количестве яйца стронгилид обнаруживались в фекалиях дегельминтизированных лошадей через 6, а яйца параскарид – через 8 недель после лечения.

Лошади, получавшие фенбендазол в дозе 10 мг/кг, в течение 96 суток не выделяли с фекалиями яйца гельминтов. У всех 413 леченых лошадей не отмечали побочного действия препарата (K. Derkmann, M.A. Hasllinger, 1977).

F.S. Malan, R.K. Reinecke, R.C. Scialdo (1981) при испытании фенбендазола в дозе 7,5 мг/кг в форме пасты получили эффект, равный против *Cylicocyclus sp.* 99–100 %, *Cyathostomum spp.* 98–100, против личинок 4-й стадии *Cyathostomum spp.* 5–38, *S. edentatus* 80–100 и взрослых *O. equi* 65,8–100 %. Препарат оказался неэффективным против *H. muscae*, *Draschea megastoma*, личинок *S. vulgaris*, против сетарий и личинок гастрофил. Фенбендазол в форме пасты оказался более эффективным, чем в форме порошка или суспензии.

О. Helle (1986) рекомендуют дегельминтизировать жеребят весной перед переводом на пастбище. В конце пастбищного сезона количество яиц нематод в фекалиях жеребят повышается. В связи с этим жеребят дегельминтизируют повторно через 7–8 недель после перевода на стойловое содержание. Но при длительном применении препарата его эффективность снижается из-за создания резистентных штаммов нематод.

О высокой эффективности фенбендазола при лечении нематодозов лошадей сообщали также R.P. Herd, T.B. Miller, A.A. Gabbel (1981), M.A. Hasllinger, S. Tausend (1989) и др.

**Ивермектин** при испытании T.R. Kley, B.J. Torbert, R. Ochoe (1980) в дозе 0,2; 0,3 и 0,5 мг/кг внутримышечно показал соответственно 80, 85 и 88%-ный эффект против взрослых сетарий и значительное снижение количества микрофилярий *O. cervicalis*.

J.K. Egerton et al. (1981) получили 94 и 98%-ную эффективность против оксиур, 92 и 96 % – против параскарид и 99 и 99 % – против микрооонхоцерк после применения ивермектина в дозе 0,1 и 0,5 мг/кг, соответственно.

T.M. Craig, J.M. Kunde (1981) получили 100%-ную эффективность ивермектина в дозе 0,2 и 0,3 мг/кг внутримышечно против гастрофил, параскарид, стронгилид и циатостом. Препарат в дозе 0,2 мг/кг проявил эффект, равный против самок оксиур 96,5, самцов 66,7 и личинок 4-й стадии 94,1 %.

При испытании ивермектина в дозе 0,2 мг/кг внутримышечно получена 99,7%-ная эффективность против стронгилид и 100% – против параскарид (J.A. DiPietro, T.F. Lock, K.S. Todd, 1982). Побочного действия препарата не отмечали.

По данным T.A. Yazwinski, D. Hamm, M. Williams (1982) ивермектин в дозе 0,2 и 0,3 мг/кг показал 100%-ный эффект про-

тив взрослых *P. equorum* и *O. equi* и 98,5% – против неполовозрелых *P. equorum*.

В.Ж. Торберт, В.С. Крамер, Т.Р. Клей (1982) в опытах типа «контрольный тест» установили 98%-ную эффективность ивермектина в дозе 0,2 мг/кг внутримышечно в форме раствора и перорально в форме пасты против личинок гастрофил, взрослых *T. axei*, *S. vulgaris*, *S. edentatus* и *Habronema spp.* Препарат в форме пасты и раствора проявил соответственно 100 и 93%-ный эффект против личинок оксиур.

При испытании ивермектина в дозе 0,2 и 0,3 мг/кг внутримышечно получена 99%-ная эффективность против *Gastrophilus spp.*, 100%-ная – против *T. axei*, *Habronema spp.*, *Draschia megastoma*, 98–99%-ная – против взрослых циаостом, 86–97%-ная – против личинок 4-й стадии циаостом, 100%-ная – против взрослых крупных стронгилид и недостаточная эффективность против артериальных стадий *S. vulgaris* (J.A. DiPietro et al., 1982).

М.А. Хасслингер, Д. Барх (1982) получили 100%-ную эффективность ивермектина в форме раствора в дозе 0,2 мг/кг против стронгилид, циаостом и личинок гастрофил. Побочного действия препарата и местной реакции не отмечали.

Д. Бренер, М. Вебер, Д. Хасслачер (1984) применяли ивермектин в дозе 0,2 мг/кг на 1000 лошадях при стронгилятозах и параскаридозе. Ими получена 100%-ное снижение количества яиц стронгилид и *P. equorum* через 6 недель после введения препарата. Ими установлена хорошая переносимость препарата лошадьми, за исключением 7 животных, у которых на месте инъекции отмечали отек и кожную реакцию.

О высокой эффективности ивермектина и широком спектре его действия при большинстве паразитарных болезней лошадей сообщали также Р.Р. Херд, Г.Дж. Косиба, 1985; Е.Т. Lyons, Дж.Н. Друдж, С.С. Толливер, 1986; Р.Р. Херд, 1986; С. Бауер et al., 1986; Ю.М. Расстегаев, 1988; Н.Т. Кадыров, 1990; Л.А. Бундина, 1994; Ф.А. Волков, В.А. Апалькин, 1995 и др.

При испытании ивермектина ряд авторов отмечали побочное действие препарата. Р.А. Карнс, Д.Г. Лутер (1984) отмечали у 366 из 3316 лошадей побочное действие, которое выражалось отеком вентральной брюшной стенки у 10 % леченых лошадей. У 15 лошадей отмечали отек на месте инъекции, у 11 – отек конечностей, у 4 – отек глаз, у 3 – колики, у 2 – лихорадку и одна лошадь пала.

В связи с проявлением побочного действия раствора ивермектина в последние годы стали применять препарат в форме пасты.

В опытах J.O.D. Slocombe, J.F. Cofe (1984) получена высокая эффективность пасты ивермектина в дозе 0,2 мг/кг при нематодозах лошадей. Токсического действия препарата на организм лошадей не отмечали. Через 2–3 недели после дегельминтизации в фекалиях лошадей яиц нематод не обнаруживали.

Е.Т. Lyons, J.H. Drudge, S.C. Tolliver (1986) при испытании эквалана в дозе 0,2 мг/кг на 128 лошадях получили 100%-ный эффект при параскаридозе.

О преимуществах применения ивермектина в форме пасты сообщали также R.L. Asquith, J. Kivipelto (1988), O.T. Lyons et al. (1992), G.F. Santos et al. (1995), D.E. Jacobs et al. (1995) и др.

**Моксидектин** также был испытан при нематодозах лошадей рядом авторов.

Е.Т. Lyons et al. (1992) при испытании моксидектина на 40 лошадях в дозах 0,2; 0,3 и 0,4 мг/кг получили независимо от дозы 100%-ную эффективность против параскарид, делафондий, альфортий, личинок 3-й стадии гастрофил и 91–100%-ный эффект против *O. equi*. У 3 лошадей отмечали проявление местной реакции.

97%-ную эффективность против габронем, параскарид, стронгилид и циатостом получили J.A. DiPietro et al. (1993) при испытании моксидектина в дозе 0,3–0,5 мг/кг. Препарат в форме геля не оказал побочного действия на организм лошадей. Подобные результаты были получены T.R. Bello, J.E. Laningham (1994) при испытании моксидектина против стронгилид, микроонхоцерков, габронем, личинок оксиур и гастрофил.

По данным D.E. Jacobs et al. (1995) моксидектин в дозе 0,4 мг/кг в форме 2%-ного геля проявил 100%-ную эффективность против циатостом.

При испытании моксидектина в дозе 0,3; 0,4 и 0,5 мг/кг получена 99–100%-ная эффективность против взрослых стронгилид, трихонематид, оксиур и других видов нематод. Эффект препарата против личинок стронгилид и оксиур составил 94 % (СМ. Monahan et al., 1995).

J. Corba et al. (1995) получили 100%-ный эффект моксидектина против параскарид, стронгилоидов и стронгилид. Персистентность антигельминтного действия моксидектина при стронгилидозах лошадей превышала таковую у ивермектина.

A.J. Costa et al. (1986) испытали при гельминтозах лошадей моксидектин в форме 2%-ного геля в дозе 0,4 мг/кг и ивермектин в форме 1,87%-ной пасты в дозе 0,2 мг/кг. После дачи обоих препаратов количество яиц нематод в фекалиях снизилось через 5–14 сут с 1600 до 0 экз.

**Универм** с содержанием 0,8 % аверсектина-С при даче с кормом в дозе 0,1 г на 100 кг массы тела в течение 2-х суток обеспечивал 87,5%-ную эффективность при параскаридозе, 93 % – оксиурозе, а ежедневное в течение 3-х суток скармливание универма обеспечивало 100%-ную эффективность при параскаридозе и оксиурозе (Т.С. Сивков, В.Н. Домацкий, 1997).

**Тиоксидазол** из группы бензотиазолов при испытании в дозе 11 мг/кг показал 100%-ную эффективность против *S. vulgaris*, 91–100%-ную – против *S. edentatus*, 88–99%-ную – против мелких стронгилид, 100%-ную – против *P. equorum* и неполовозрелых *O. equi* (S.T. Lyons, J.H. Drudge, S.C. Tolliver, 1981).

**Бенацил** из группы бензимидазол карбаматов в дозе 300 мг/кг проявил 100%-ную эффективность при параскаридозе и стронгилятозах лошадей (Т.Н. Исмаилов, 1981).

Таким образом, анализ литературы по терапии нематодозов лошадей показал, что в предыдущие годы было испытано и предложено большое количество препаратов. Но многие из них уже в течение десятков лет применяются в ветеринарной практике, что привело к созданию штаммов нематод, резистентных к их действию (J.P. Louw, S. Meyer, J. Schroder, 1980; C. Bauer, 1983; J.F. Michel, 1985 и др.). В связи с этим изыскание новых препаратов представляет большой интерес.

### 9.3. Нематодозы свиней

Для лечения свиней при аскариозе и других нематодозах имеется большое количество антигельминтиков. Ранее предложенные препараты, такие как кремнефтористый натрий (Ю.Я. Дольников, 1958), фтористый натрий, кремнефтористый пиперазин (Ю.Я. Дольников, 1970; А.П. Шнайдемиллер, 1979), хлорофос, бубулин (М.А. Воробьев, 1962; О.Я. Плаан, 1964; Е.И. Малахова, 1971), гигроветин (Е.И. Малахова, 1967, 1968), комбинация кремнефтористого натрия, генцианвиолета и фенотиазина (В.И. Шаркунас, 1963; Е.И. Малахова и др., 1967) не нашли дальнейшего применения в ветеринарной практике по причине недостаточной эффективности, высокой токсичности или другим причинам. Эти препараты в настоящее время не производятся и не применяются при нематодозах свиней. Тормозом в производстве антигельминтиков явилась и экономическая реформа, в результате которой производство субстанций отечественных антигельминтиков прекратилось.



В последние 20–30 лет для терапии нематодозов свиней и других видов животных предложены более эффективные и безопасные антигельминтики из разных классов химических соединений: бензимидазолы, пиримидины, макроциклические лактоны, имидатиозолы, пиперазины и фосфорорганические соединения. Кратко остановимся на характеристике и эффективности препаратов при кишечных нематодозах свиней.

**Левамизол гидрохлорид** (син.: Байер 9051, цитарин, нилверм, риперкол, левазол, беламизол, спартакон и др.). А.Н. Raeymackers et al. (1966) получили левамизол (*L*-изомер) и тетраமிழол (смесь лево- и правовращающего изомеров). Они имеют низкий химиотерапевтический индекс, высокую нематодоцидную активность и низкую стоимость.

По данным S. Marriner, J. Armour (1986) инъекционная форма левамизола может быть использована на свиньях при клиническом проявлении нематодозов. Однако при этом у животных может отмечаться снижение аппетита. Левамизол высокоэффективен против *A. suum*, *Hyostrogylus rubidus*, *Oesophagostomum spp.* и *S. ransomi* и слабо эффективен против *T. suis*. Он проявил активность против акантоцефал *Macrocanthorhynchus hirudinaceus*.

Левамизол гидрохлорид в форме пасты был испытан Х.М. Cao et al. (2000) при кишечных нематодозах свиней. Количество яиц *A. suum* снизилось после лечения на 99,9 %, *S. ransomi* на 100, *Oesophagostomum spp.* на 97,6 и *T. suis* на 27,3 %.

Н.В. Шиленко, А.А. Черепанов (2003) для лечения аскаридоза применяли левамизол, после чего у свиней возникали осложнения в форме аллергического шока (отек Квинке).

В большей степени при нематодозах свиней применяется тетраமிழол (нилверм). Эффективность тетраமிழола в дозе 15 мг/кг при эзофагостомозе свиней составила по данным L.F. Taffs (1968) 51–99 %. Препарат успешно испытан в нашей стране. В опытах М. Монова (1970) тетраமிழол в этой дозе показал эффективность, равную при эзофагостомозе 100, трихоцефалезе 19 и аскаридозе 89,4 %. Аналогичные опыты проведены Г.В. Сосипатовым (1974). По его данным нилверм в дозе 5 мг/кг в течение 3 сут показал 100%-ный эффект при метастронгилезе, 70%-ный – при аскаридозе и недостаточный – при трихоцефалезе и эзофагостомозе свиней. При однократном применении нилверм в дозе 10 мг/кг обеспечил 100%-ную эффективность против метастронгил, 81%-ную – трихоцефал и 96%-ную – при аскаридозе свиней. При изучении влияния нилверма на организм свиней Р.Т. Сафиуллин, Е.И. Малахова (1976) установили, что препарат в дозе 5 мг/кг при

даче в течение 5 сут не вызывает изменений в общем состоянии свиней. Нилверм оказался токсичен в дозе 20–30 мг/кг для свиноматок и 35–40 мг/кг для поросят-отъемышей.

**Пирантел и морантел тартрат** являются основными представителями класса пиримидинов, используемых в качестве нематодоцидов. Пирантел тартрат разработан W.C. Austin et al. (1966). Морантел разработан J.W. McFarland et al. (1969).

По данным S.Marginer, J.Armour (1986) пирантел и морантел обладают эффективностью против имагинальных нематод кишечника и слабо эффективны против личинок и не обладают овоцидным действием.

Пирантел тартрат в дозе 25 мг/кг показал 99,5%-ную эффективность при аскаридозе и 91–98%-ную – при эзофагостомозе свиней (R.W. Wescott, J.H. Walker, 1970).

Пирантел цитрат в дозе 22 мг/кг в опыте на 13 поросятах, экспериментально инвазированных *T. suis*, проявил недостаточный эффект (J. Praslicka et al., 1998).

В нашей стране был ресинтезирован пирантел под названием тивидин, который был успешно испытан Р.Т. Сафиуллиным (1990). В опытах И.С. Дахно (1985), Р.Т. Сафиуллиной (1985) морантел тартрат также проявил эффективность при аскаридозе свиней.

И.А. Архипов и др. (2003) изучали влияние тивидина при аскаридозе и его действие на организм свиней и репродуктивную систему *A. suum*. Ими установлена 96,7%-ная эффективность тивидина в дозе 20 x 2 мг/кг против *A. suum*. Препарат в дозе 100 мг/кг не оказывал побочного действия на организм свиней. Тивидин вызывал изменения в репродуктивной системе аскарид в форме деструкции цитоплазмы клеток зародышевой зоны яичников, хаотичного расположения ооцитов, размытости контуров ядер ооцитов.

**Пиперазин и его соли** были разработаны W.B. Martin, A.E. Martell (1948).

Пиперазин применяют при нематодозах свиней в течение 50 лет и до сих пор он является основным антигельминтиком для свиней. Применяется в форме разных солей, в том числе гексагидрата, фосфата, адипината, цитрата и тартрата.

Пиперазин вызывает гиперполяризацию мышечных мембран аскарид с последующим параличом гельминта (J. Del Castillo et al., 1964).

Пиперазин эффективен против взрослых аскарид и эзофагостом и не активен против мигрирующих личинок нематод. Пре-

парат хорошо переносится молодыми животными (S. Martiner, J. Atmoug, 1986). Начиная с 70-х годов прошлого века соли пиперазина были основным и широко применяемым антигельминтиком для свиней. Схему применения пиперазина при кишечных нематодозах разрабатывала Е.И. Малахова (1967).

По данным А.П. Шнайдемиллера (1979) пиперазин в дозе 0,4 г/кг два раза в сутки в течение 3 сут показал 80–90%-ную эффективность при аскаридозе и эзофагостомозе свиней.

И.С. Сайфуллов, С.И. Мамержанов (1983) указывали на то, что эффективность применения пиперазина находится в прямой зависимости от экстенсивности и интенсивности инвазии. Препарат, по мнению авторов, эффективен при аскаридозе и слабо активен против эзофагостом и трихоцефал.

Пиперазин применяют в свиноводстве до настоящего времени.

**Фенбендазол** разработан фирмой «Хехст» (ФРГ). Большая роль в изучении препарата принадлежит D. Duwell (1975). По его данным панакур в дозе 5 мг/кг по ДВ обеспечивает 100%-ную эффективность при эзофагостомозе и гиостронгилезе свиней.

По данным К. Enigk, A. Day-Hazra (1974) фенбендазол проявил эффективность, равную при аскаридозе 100 % в дозе 6, трихоцефалезе 96,6 % в дозе 30 и стронгилоидозе 98,6 % в дозе 70 мг/кг по ДВ.

В нашей стране фенбендазол прошел успешно испытания при кишечных нематодозах свиней (Р.Т. Сафиуллин, 1985, 1990). По его данным при высокой инвазированности свиней *A. suum* и *T. suis* фенбендазол целесообразно применять с кормом в дозе 10 мг/кг в течение 2 сут. Доза препарата 5 мг/кг оказалась недостаточно эффективной. Экономический эффект при применении панакура составил 8,12 руб на одну голову.

Панакур в дозе 5 мг/кг в течение 15 сут назначали поросятам на откорме. За 62-дневный период прирост массы тела леченых поросят был на 68 г больше по сравнению с контрольными поросятами, инвазированными *A. suum*, *Oesophagostomum spp.* и *T. suis* (Х. Рюдигер, 1995).

Фенбендазол в различных лекарственных формах под разными названиями производится многими фирмами, в том числе в России и до сих пор является одним из основных эффективных и безопасных антигельминтиков.

**Албендазол.** Нематодоцидные свойства албендазола выявлены впервые R.A. Knight, M.L. Colglazier (1976). Препарат обладает широким спектром действия, в том числе против нематод, цестод и некоторых видов трематод, о чем указывали V.J. Theo-

dorides et al. (1976), J. Corba et al. (1993), И.А. Архипов (1996) и другие исследователи.

Р. Hariharan, К. Gajendran (2000) испытали албендазол в форме 15%-ного порошка в дозе 1 г на 30 кг массы тела свиней с кормом и получили 79,9%-ное снижение количества яиц нематод в фекалиях.

В нашей стране албендазол при кишечных нематодозах свиней испытали Р.Т. Сафиуллин и В.А. Габдулин (1997). Препарат в форме гранулята в дозе 10 мг/кг при одно- и двукратном применении показал 100%-ную эффективность против аскарид и эзофагостом и 60–71,5%-ную – против трихоцефал.

С.А. Семко, Р.Т. Сафиуллин (2002) испытали албендазол гранулят в дозе 10 мг/кг и получили эффективность, равную против *A. suum* 97,5 %, *T. suis* 83,3 и эзофагостом 100 %.

**Мебендазол.** По данным И.А. Архипова (1999) 68 пороссятам-отъемышам, больным аскаридозом, верпанил (порошок с содержанием 5 % мебендазола) применяли из расчета 60 г на 100 кг корма в течение 5 сут; 84 свиньям, больным эзофагостомозом – из расчета 60 г на 100 кг корма в течение 10 сут. При этом эффективность равнялась соответственно 99,2 и 98,7 %. Переносили препарат животные хорошо.

R.S. Rew et al. (1986) проводили скрининг антигельминтной активности широко применяемых препаратов с помощью личинок *A. suum in vitro*. Мебендазол в концентрации 0,01 мг/мл приводил к гибели 75 % личинок на стадии развития от 2 к 3-й. Эффективность применения мебендазола на стадии развития личинок от 3 к 4-й в концентрации 100 мг/мл составила 77 %, 10 мг/мл – 29, 1 мг/мл – 42, 0,1 мг/мл – 38, 0,01 мг/мл – 40 %. При этом выживание личинок на 4-й стадии развития равнялось нулю.

Изучение антигельминтной активности таблеток мебендазола по 100 мг (ДВ) при нематодозах свиней проводили М.В. Якубовский, Т.Я. Мяцова (1998). Мебендазол в дозе 15 мг/кг (ДВ) применили к 42 подсвинкам, зараженным на 100% аскаридами, групповым способом по схеме: 1-е сутки – 10, 2-е – 5 мг/кг. У животных через 3–3,5 ч появились профузные поносы, вялость, угнетение, отказ от корма. В связи с токсическими явлениями доза была применена дробно 6 мг/кг один раз в сутки в течение трех суток. Эстенсэффективность мебендазола при аскаридозе свиней составила 93,6 %.

**Авермектины.** Нематодоцидная активность авермектинов выявлена J.R. Egerton et al. (1979). В последующие годы авермектины были подробно изучены и испытаны на разных видах жи-

вотных, включая свиней. В настоящее время ивермектины применяют более чем в 60 странах мира в различных модификациях в зависимости от технологии производства и вида грибка, из которого продуцируют препарат.

**Ивермектин** E. Kutzer (1989) применял в Германии в форме 1%-ного раствора ивомека с кормом в соотношении 1 : 20 в дозе 0,5 мг/кг. Препарат полностью освободил кабанов от *A. suum*, метастронгил и эзофагостом. Недостаточной была эффективность против трихоцефал и капиллярий.

Ивермектин в форме 0,6%-ного премикса E. Kutzer (1992) испытал также на кабанах в дозе 0,1 мг/кг в течение 7 сут и получил высокую эффективность против *Metastrongylus spp.*, *A. suum*, *T. suis* и *Capillaria garfiai*.

Ивермектин в форме премикса в дозе 2 мг/кг в течение 7 сут применяли N.D. Primm et al. (1992) и получили эффективность, равную 100 % против *A. suum*, *Physocephalus sexalatus*, *Oe. dentatum*, *Oe. brevicaudum*, *Metastrongylus spp.*, 99,8 % против *Ascarops strongylina*, 90,9 % против *T. suis* и 13,1 % против *M. hirudinaceus*.

Ивермектин польского производства был испытан I. Ziomko, T. Sencek (1997) при кишечных нематодозах свиней в дозе 0,3 мг/кг в форме 1%-ного раствора. Препарат значительно снизил инвазированность 80 поросят и 30 свиноматок аскаридами, эзофагостомами, трихоцефалами и стронгилоидами.

Э.А. Кузнецова (2002) сообщила, что абиктин в дозе 0,2 мг/кг по ДВ при даче поросятам, инвазированным нематодами пищеварительного тракта, обладает высокой антигельминтной эффективностью и способствует повышению естественной резистентности животных.

**Дорамектин** в опытах, проведенных P. Pommier (1997), в дозе 300 мкг/кг внутримышечно проявил 99%-ную эффективность против *A. suum* и *T. suis*. Аналогичные опыты по испытанию дорамектина провели D. Reina et al. (2000). Препарат в этой же дозе показал 100%-ный эффект против взрослых *Metastrongylus sp.* и *A. suum* и 96,3%-ный против *Oe. dentatum*.

T.B. Stewart, M.C. Fox, S.E. Wiles (1996) испытали дорамектин в дозе 300 мкг/кг или 1,5 мл на 50 кг на 40 свиньях, экспериментально инвазированных *A. suum* в дозе 2000 инвазионных яиц/гол., эзофагостомами в дозе 10 тыс. инвазионных личинок, *S. ransomi* в дозе 10 тыс. личинок и *T. suis* в дозе 3 тыс. инвазионных яиц и по результатам вскрытий кишечника установили 100%-ную эффективность против *A. suum*, *Oesophagostomum spp.* и *T. suis*, 99,9%-ную – против *S. ransomi*.

N.B. Logan, A.J. Weatherley, R.M. Jones (1996) изучали активность дорамектина в дозе 300 мкг/кг внутримышечно против желудочно-кишечных нематод свиней. Препарат оказал 98%-ную и выше эффективность против *A. suum*, *H. rubidus*, *S. ransomi*, *Oe. dentatum*, *Metastrongylus spp.* и *Stephanurus dentatus*. Против взрослых и личинок 4-й стадии *T. suis* дорамектин проявил соответственно 87 и 79%-ный эффект.

Высокая активность дорамектина получена также в опытах T.B. Stewart et al. (1994), T. Fujii et al. (1994), H. Mehlhorn et al. (1993).

**Моксидектин** в форме 0,5%-ного раствора накожно испытан в дозе 0,75; 1,0; 1,25 и 1,5 мг/кг на разных группах поросят, экспериментально инвазированных *A. suum*, *T. suis*, *M. apri*, *M. rudentotectus*, *Oe. dentatum* и *Oe. quadrispinulatum*. По результатам гельминтологических вскрытий кишечника и легких получена эффективность, равная 98,3 % против *A. suum* в дозе 1,25, 100 % в дозе 0,75 мг/кг против метастронгил, 100 % в дозе 150 мг/кг против эзофагостом и 93,5 % в дозе 0,75 мг/кг против *T. suis*. Эффективность против *Oe. dentatum* составила 81,3–100 % (T.B. Stewart et al., 1999).

По данным J.L. Gundlach et al. (1994) моксидектин (цидектин) в форме 1%-ного раствора в дозе 0,3 мг/кг показал 100%-ную эффективность против *S. ransomi*, *T. suis*. Несколько ниже оказалась эффективность препарата против *Oe. dentatum* и *A. suum*.

C. Jee, S. Park (1998) проводили скрининг препаратов в условиях *in vitro*. Абабектин и ивермектин показали 100%-ный эффект против личинок 3-й стадии *A. suum* в концентрации 10 ppm на 5-е сут культивирования в среде RPMI 1640. Препараты показали также 100%-ную активность против личинок 3-й стадии, выделенных из легких крыс.

**Ринтал** (фебантел) синтезирован фирмой «Байер» ФРГ. На территории нашей страны фебантел в форме 10%-ного гранулята в дозе 5 мг/кг в течение 3-х суток испытал Р.Т. Сафиуллин (1988). По его данным препарат проявил 100%-ную эффективность при аскаридозе и эзофагостомозе и 50–80%-ную – при трихоцефалезе свиней.

Ринтал в форме 2,4%-ного премикса в дозе 5 мг/кг по данным А.И. Вишняускаса (1994) показал 90–98%-ную эффективность против *A. suum*, *T. suis* и *Oe. dentatum*. Выздоровление животных наступало медленно.

**Флубендазол** (флубенол) успешно применяют в последние годы при кишечных нематодозах свиней в разных странах.

В опытах, проведенных в Румынии на 14633 свиньях, флубендазол в дозе 30 мг/кг проявил 97,2%-ную активность против *A. suum*, *Oe. dentatum*, *T. suis* и *S. ransomi*. Одновременно повышалась зараженность свиней изоспорами, эймериями и балантидиями (С. Cernea et al., 1998).

В Чехии применение флубендазола в дозе 30 ppm с кормом в течение 5 сут или 15 ppm в течение 10 сут позволило снизить выбраковку печени с 15,8 до 9,4 % в первый год и с 9,4 до 3,6 % во второй год применения препарата (М. Zizlavsky et al., 1998).

Т. Lang (1991) применял флубенол в форме 5%-ного порошка в дозе 30 ppm в течение 10 сут. Препарат оказал эффект на *A. suum* и *T. suis* в течение 6-8 недель. В последующие сроки животные снова заражались нематодами.

Флубенол в форме 5%-ного премикса был испытан К. Romaniuk, S.Z. Lipi (1998) при кишечных нематодозах свиней. 600 г флубендазола смешивали с 1 т корма и назначали 40 подсосным, 60 супоросным свиноматкам и 6 хрякам на 1–10, 45–54, 89–98 и 133–143-и сутки опыта, а пороссятам-отъемышам – на 1–5, 45–49, 89–95 и 133–137-е сутки. На 105-е сутки опыта все свиньи были свободны от гельминтов.

В условиях Тайваня D.G. Hu, S.Y. Huang, C.C. Peng (1990) на 25 свиноматках, инвазированных *T. suis*, испытали атгارد (дихлорфос) в дозе 35, флубендазол 5 и негувон (трихлорфон) 100 мг/кг. Получена эффективность, равная у атгарда 100 %, флубендазола 64 и негувона 45 %.

**Хлорофос** был успешно применен при трихоцефалезе свиней А.Г. Минжулиным и Г.В. Минжулиной (1990).

Для профилактики микстинвазий свиней Ю.Ф. Петров, В.П. Иванюк (2003) разработали систему мероприятий, которая включает обязательную дегельминтизацию свиноматок в первой половине супоросности и за 2 недели до опороса, двукратную дегельминтизацию хряков в весенний и осенний периоды, дегельминтизацию всех животных старше 3 мес перед постановкой в стационарные свинарники.

Для дегельминтизации свиней авторы рекомендуют применять фенбендазол в дозе 10 мг/кг по ДВ с кормом двукратно, фебантел – по 10 мг/кг по ДВ двукратно, мебендазол – по 20 мг/кг с кормом двукратно, нилверм – по 10 мг/кг по ДВ с кормом 3 сут подряд и другие препараты.

Анализ литературы показал, что при кишечных нематодозах свиней предложено и испытано большое количество антигельминтиков, которые, в основном, являются импортными.

## 9.4. Нематодозы птиц

Терапия амидостомоза гусей впервые разработана в России И. Семилет (1936) и М.П. Гнединой (1938). В их исследованиях наиболее эффективным препаратом оказался четыреххлористый углерод в дозах от 1 до 5 мл на птицу. Препарат вводят с помощью резинового шланга в пищевод.

М.В. Катков (1963) провел большую работу по усовершенствованию методов дегельминтизации гусей при амидостомозе. Он испытал фенотиазин, дитразин-фосфат, кремнефтористый натрий, пиперазин-сульфат, пиперазин-адипинат и пиперазин-дитиокарбамат.

Применению при нематодозах птиц пиперазиновых препаратов — одних из самых распространенных, дешевых и удобных в использовании — посвящено большое количество исследований. Так, М.В. Катков (1963) получил хорошую эффективность при амидостомозе гусей при использовании пиперазина-сульфата и адипината в дозе 1 г/кг 3 сут подряд и пиперазина-дитиокарбамата в дозе 0,5 г/кг однократно при индивидуальной даче или двукратно при групповой даче.

На эффективность пиперазин-сульфата при гангулетеракидозе водоплавающей птицы указывал Н.М. Ширинов (1960), испытал препарат в условиях Азербайджана. В дозе 2 г/кг живой массы птицы в пилюлях и в виде 10%-ного водного раствора ЭЭ его составила 84,5 % для уток и 69,3 % для гусей, ИИ соответственно 84 и 91 %. Пиперазин-сульфат или пиперазин-адипинат в разовой дозе 1 г/кг массы птицы проявляет ЭЭ = 90 % при амидостомозе гусей; в дозе 2 г/кг высокоэффективны при гангулетеракидозе и капилляриозах гусей и уток (В.С. Ершов и др., 1964; М.В. Крылов, А.Б. Терюханов, 1975; А.А. Шевцов, 1967; К.И. Абуладзе, 1990).

И.В. Лазовский (1940) пришел к выводу, что лучшим антигельминтиком при амидостомозе гусей является четыреххлористый углерод. ЭЭ его в дозе 1–10 мл составила 90–100 %.

В опытах А.С. Селивановой-Ярцевой (1954) дозы этого препарата в 5–6 мл не дали достаточного эффекта при амидостомозе, оптимальные лечебные дозы для взрослых гусей, рекомендованные автором — 7–12 мл, а для молодняка — 3–5 мл. Автором указывается также, что минимальная токсическая доза препарата для взрослых гусей составляет 30 мл, а смертельная — 100–120 мл.

В.Н. Озерская (1950) проводила испытание при амидостомозе водоплавающих птиц фенотиазина и выяснила, что антигельминт-



ной активностью он не обладает. Другие исследователи, однако, находят его достаточно эффективным. Так, К.И. Абуладзе (1990) рекомендует применять его в дозе 1–1,5 г/кг двое суток подряд.

Наилучшим антигельминтиком при амидостомазе гусей Т. Кобулей (1970) считает негувон в дозе 50 мг/кг. К. Enigk, A. Dey-Hazra (1968) рекомендуют при этом заболевании цитарин (30–50 мг/кг), дизофенол (8–12 мг/кг), банминт (50–100 мг/кг) и негувон (50–75 мг/кг).

По сообщению М.В. Надыкто (1984) нематоцид димецин в дозах 100 и 150 мг/кг показал при амидостомозе гусей ИЭ=38 и 82,3 %, причем доза 150 мг/кг оказалась максимально переносимой, а 200 мг/кг – вызывала гибель птицы.

Л.Д. Мигачева (1981), Г.А. Котельников, Л.Д. Мигачева, М.А. Белоусова (1984) рекомендуют при гангулетеракидозе гусей и уток применять панакур гранулят в дозе 180 мг/кг и нилверм из расчета 50 мг/кг. Также при этом заболевании рекомендованы фенотиазин в дозе 0,5–1 г/кг (А.А. Гильденблат, 1958; В.И. Петроченко, 1962), пиперазин-сульфат по 10 мл/кг в виде 10%-ного водного раствора (Н.М. Ширинов, 1960); тетраимизол-гранулят 20%-ный из расчета 0,2 г/кг (Г.З. Хазиев, Г.Н. Нигматзанов, 1973).

М.В. Ионов, проводя в 1978 г. в условиях Башкирии изыскание новых антигельминтиков при нематодозах гусей, пришел к выводу, что 20% тетраимизол-гранулят проявил в дозе 0,2 г/кг и выше 100%-ную эффективность при амидостомозе гусей. Эффективным оказался и пиперазин-гексагидрат местного производства в дозе 0,5 г/кг. Его ЭЭ составила 83,9–86,7, а ИЭ 97,92–99,47 %.

При капилляриозах и томинксоze водоплавающих птиц предложено большое количество препаратов. Так, В.Г. Гагарин (1959) отмечает, что скармливание фенотиазина в дозе 0,5–1 г/кг вместе с кормом дает ЭЭ=86,6 %. С ним согласен С.Н. Боев (1948), получивший ЭЭ=85 %.

В.А. Величкин и др. (1972) рекомендуют при этих заболеваниях нилверм в дозе 80 мг/кг, М.В. Крылов, А.Б. Терюханов (1975) – фенотиазин в дозе 0,8 г/кг, М.Ш. Акбаев и др. (1998) – пиаветрин в дозе 0,8 г/кг и ивомек микрогранулированный в дозе 200 мкг/кг.

В последние годы в нашей стране при гельминтозах животных и птиц применяют фенбендазол (панакур). С.В. Березкина (1992) и А.В. Малахов (1988) установили, что его однократное применение с кормом в дозе 7 мг/кг по ДВ недостаточно эффективно при аскаридиозе, тогда как двукратное назначение его в дозе 5 мг/кг по ДВ дает 100%-ную эффективность.

Левамизол в дозе 36 мг/кг, назначаемый с питьевой водой, дает при капилляриозе птиц эффективность 92 %. Кроме того, препарат в указанной дозе имеет ЭЭ 100 % при аскаридозе и 97 % - при гетеракидозе птиц (Л.Д. Мигачева, 1981). Однократное индивидуальное применение панакура-гранулята даже в дозе 88,8 мг/кг по ДВ оказалось недостаточно эффективным при аскаридозе кур (ЭЭ=80 %) и лишь при дозе 111 мг/кг по ДВ освобождает птицу от *A. galli* (А.В. Малахов, 1988).

В опытах, проведенных И.И. Коваленко в лаборатории паразитологии Днепропетровской НИВС (1988), панакур в дозе 40 мг/кг по ДВ при однократном применении полностью освобождал гусей от капиллярий и гангулетеракисов. На амидостом препарат действовал слабее: его ЭЭ составила 70, ИЭ – 74,6 %.

Терапия трихостронгилеза разработана, как сообщают А.А. Шевцов и Л.Н. Заскинд (1960), В.С. Ершов (1964), недостаточно. В.Н. Озерская (1950) в работе по изысканию антигельминтиков при трихостронгилезе гусей отмечает, что наилучшим терапевтическим эффектом обладает четыреххлористый углерод в дозе 6–10 мл при введении его *per rectum*. После введения препарата птицу в течение 0,5–1 мин держат головой вниз, чтобы обеспечить более глубокое проникновение препарата. Гусей не выпускают на пастбище 3–5 сут, а весь выделенный помет уничтожают.

При трихостронгилезе уток А.А. Шевцов и Л.Н. Заскинд (1960) также советуют применять этот же антигельминтик, уменьшив соответственно дозу.

В.С. Ершов (1964) констатирует, что при трихостронгилидозах жвачных наилучшие результаты дает фенотиазин в дозе 0,5 г/кг и советует испытать его при соответствующем нематодозе гусей и уток.

К. Enigk, A. Dey-Hazra (1977) с успехом испытывали препараты в дозах на 1 кг массы птицы: камбендазол – 30 мг, пирантел-тарtrat – 50 и тиабендазол – 75 мг.

Циатостомоз водоплавающей птицы по сообщениям многих авторов поддается лечению достаточно тяжело. И.А. Бондарева (1940) сообщает, что ею получен положительный эффект при лечении гусей 5%-ным раствором салицилового натрия в дозе 1–3 мл, вводимого при помощи шприца через надгортанную щель в трахею. Этот же метод рекомендуют В.А. Потемкина (1953), В.С. Ершов (1964). Последний автор констатирует также, что при данном заболевании эффективен водный раствор йода по прописи: йода кристаллического – 1,0 мл, йодистого калия – 1,5, воды кипяченой – 1500 мл. Препарат вводится в теплом виде шприцем с длинной тупой иглой через рот в трахею.

Рекомендуются также интратрахеальные инъекции 10%-ного спиртового раствора йода в разведении 1:1000 по 10 мл на птицу (М.В. Крылов, А.Б. Тюрюханов, 1975).

Z. Tomczuk (1972) в Польше для лечения птиц применил пиперазин-адипинат в дозе 1 г на птицу, препарат оказался неэффективным. При назначении же нилверма в дозе 50 мг на птицу в форме 3%-ного водного раствора получена ЭЭ=97 %.

К.И. Абуладзе (1990) рекомендует применять при циагостомозе птиц мебенвет с кормом в дозе 0,1 г/кг, а также тиабендазол в 0,05–0,1%-ной концентрации в смеси с кормом.

Б. Сидики (1999) рекомендует фенбендазол внутрь однократно в дозе 15 мг/кг против амидостом, гангулетеракисов и трихостронгилид гусей; ивомек мелкогранулированный в дозе 200–300 мг/кг против *A. anseris*, *C. anseris*, *T. tenuis* и *G. dispar*; пиаветрин в дозе 1 г/кг двое суток подряд против *A. anseris* и *G. dispar*. Как отмечает автор, данные препараты в условиях Центральной зоны Нечерноземья России проявили 100%-ную эффективность.

С изобретением и внедрением биологических препаратов, в том числе авермектинов, открылся новый этап в борьбе с гельминтозами. Препараты в малых дозах обладают высокой эффективностью при гельминтозах, однако имеют достаточно высокую стоимость.

К данной группе препаратов относится авертин-порошок, содержащий 0,2 и 2 % абамектинового комплекса группы авермектинов, получаемый из штамма *S. avermitilis* ВКПМ-1440.

В 2003 г. препарат был с успехом испытан Р.В. Казачковой при лечении смешанной нематодозной инвазии гусей и уток. Рекомендованы следующие дозы: для гусей, инвазированных *A. anseris* – 0,2 мг/кг по ДВ, для гусей со смешанной нематодозной инвазией и уток – 0,24 мг/кг по ДВ (для авертина 0,2%-ного). При использовании 2%-ного препарата дозы составляют для гусей, инвазированных *A. anseris* – 0,24 мг/кг по ДВ, для гусей и уток со смешанной нематодозной инвазией – 0,28 мг/кг по ДВ. Препарат задавали однократно индивидуально либо двукратно групповым способом, в указанных дозах не оказывал побочных эффектов.

Ивомек (ивермектин) с успехом применяют при смешанных нематодозах водоплавающих птиц (М.Ш. Акбаев, 1998; Б. Сидики, 1999).

Нематодозы и гименолепидозы гусей и уток в условиях Нечерноземья России часто протекают в форме ассоциативной болезни, имея широкое распространение и нанося большой экономический ущерб птицеводству. Терапии смешанных гельминто-

зов птиц посвящено достаточно много работ. Так, Г.З. Хазиев, Г.Н. Нигматзянов (1973) рекомендуют комбинированное назначение антигельминтиков.

Б. Сидики (1999) сообщает, что при смешанных инвазиях гусей высокоэффективен албендазол в форме 2,5%-ной суспензии в дозе 10 мг/кг по ДВ. Его ЭЭ составила 100 %.

Таким образом, диапазон антигельминтиков, применяемых в птицеводстве, довольно широк. Однако многие из них не получили широкого применения в ветеринарии вследствие токсичности, недостаточного производства, индивидуального применения, дороговизны. К тому же применение одних и тех же лекарственных препаратов в птицеводстве может привести к феномену привыкания к ним паразитов. К настоящему времени при длительном применении препаратов установлена резистентность многих видов гельминтов, в том числе побочная и перекрестная, к бензидазолу, левамизолу, морантелу, ивермектину и др.

А.В. Малахов (1988) в результате исследований установил, что длительное применение пиперазина при аскаридозе кур приводит к появлению популяции аскарид, устойчивых к препарату.

Сравнительное испытание эффективности химиопрепаратов показало, что при смешанных нематодозах гусей и уток авертин-порошок 2%-ный в дозах 0,25 и 0,28 мг/кг по ДВ индивидуально однократно или двукратно групповым способом показал ЭЭ=100 %. Албендазол в дозе 10 мг/кг по ДВ при однократном применении внутрь против цестод и нематод водоплавающих птиц показал 100%-ную эффективность. Фенасал и битионол в испытанных дозах 0,4; 0,5; 0,6 г/кг и 0,4; 0,6 и 0,9 г/кг соответственно показали 100%-ную эффективность при цестодозах и трематодозах гусей и уток. ЭЭ клозальбена-10 в дозе 0,2 г/кг против гангулетеракидоза и дрепанидотениоза гусей при индивидуальном однократном применении составила 100 %, амидостомоза – 80 и чертковилепидоза – 93,3 % (Р.В. Казачкова, 2003).

При аскаридозе и гетеракидозе кур согласно Инструкции о мероприятиях по предупреждению заболеваний животных гельминтозами (1999) применяют пиперазин, тетрализол, фенбендазол, фебантел.

При смешанной инвазии (аскаридоз, гетеракидоз) применяют смесь препаратов пиперазина или тетрализола с фенотиозином, фенбендазол, фебантел. Препараты задают групповым способом с кормом утром натощак. Дозирование проводят независимо от породы и возраста птиц. Препараты пиперазина назначают в разовой дозе 500 мг на голову двое суток подряд. Тетра-

мизол применяют в разовой дозе 40 мг на голову двое суток подряд. Фенбендазол при аскаридиозе назначают в разовой дозе 5 мг на голову двое суток подряд, при смешанной инвазии (аскаридиоз и гетеракидоз) – 10 мг. Фебантел при аскаридиозе вводят в разовой дозе 5 мг на голову двое суток подряд, при смешанной инвазии (аскаридиоз и гетеракидоз) – 10 мг. При амидостомозе и гангулетеракидозе гусей и уток используют тетрализол, фенбендазол, препараты пиперазина. Тетрализол назначают в дозе 40 мг/кг в смеси с кормом групповым способом в соотношении 1 : 30 однократно в утреннее кормление. Фенбендазол задают в дозе 40 мг/кг групповым способом в смеси с концентрированными кормами однократно в утреннее кормление. Препараты пиперазина при амидостомозе гусей применяют в разовой дозе 1 г/кг групповым способом в смеси с кормом в соотношении 1 : 30 в утреннее кормление трое суток подряд. Для лучшего поедания смесь сдобривают молочной сывороткой или обратом.

При эхиноуриозе, стрептокарозе и тетрамерозе уток и гусей применяют тетрализол в дозе 125 мг/кг пять суток подряд с кормом, четыреххлористый углерод в дозе 2 мл/кг однократно внутрь при помощи зонда или инъекции в зоб шприцем до кормления, а также битионол в дозе 300 мг/кг двое суток подряд с кормом. Для дегельминтизации кур при капилляриозе применяют тетрализол в дозе 80 мг/кг однократно, фенбендазол в дозе 45 мг/кг двукратно. Антигельминтики скармливают групповым способом утром с увлажненной мешанкой. Для улучшения поедаемости лечебной смеси норму вечернего кормления перед дегельминтизацией уменьшают на 40–50 %. При полиморфозе и филиколлезе уток используют битионол или четыреххлористый углерод. Битионол задают при полиморфозе в дозе 500 мг/кг с кормом в соотношении 1 : 50 после 12-часовой голодной диеты двое суток подряд. Четыреххлористый углерод при полиморфозе и филиколлезе в дозе 2 мл/кг вводят путем инъекции в зоб или с помощью пищевода зонда. После дегельминтизации уток не выпускают на водоем в течение суток.

## 9.5. Нематодозы плотоядных

Химиотерапия до сих пор является наиболее эффективным методом борьбы с гельминтозами плотоядных животных. Антигельминтики – препараты химической и биологической природы, предназначенные для борьбы с гельминтами человека и живот-

ных. До появления синтетических фармацевтических препаратов в качестве антигельминтиков применяли лекарственные средства растительного происхождения, которые в настоящее время широкого распространения не имеют.

В первой половине прошлого века большое распространение имели неорганические химические соединения. При гельминтозах плотоядных применялись: соединения мышьяка и олова (В.А. Лочкарев, 1977), соединения кадмия (В.Т. Рамазанов, 1964), соединения фтора (Г.Д. Адамец, 1952), перекись магния и перекись водорода (С.Г. Сидорова, 1957), сера (Г.С. Назаров, 1951), кислород (И.Ю. Буткус, 1975). На данный момент неорганические соединения в качестве антигельминтных препаратов у плотоядных не применяют из-за высокой токсичности и появления большого количества более эффективных органических препаратов.

Широкое распространение получил пиперазин и его соли (адипинат, сульфат и фосфат). Пиперазин используют до сих пор в звероводстве и свиноводстве.

В ветеринарной практике в настоящее время известно свыше 1500 тыс. противопаразитарных препаратов и лекарственных форм, относящихся к 5–8 классам химических соединений. Современные лекарственные формы антигельминтных препаратов позволяют повысить их биодоступность, снизить терапевтическую дозу, минимизировать побочные эффекты.

Группа препаратов противонематодного действия представлена наиболее широко среди антигельминтных препаратов из-за широкой распространенности нематодозов (Е.Н. Борзунов, 2002; А.Н. Воличев, 2000). Среди нематодоцидов по химическому строению различают: бензимидазолы, пробензимидазолы, имидазолтиазолы, пиримидины, пиперазины, макролиды, препараты других групп.

**Бензимидазолы.** К производным бензимидазола относят: тиабендазол, мебендазол, фенбендазол, албендазол, оксфендазол, оксбендазол, камбендазол, триклабендазол, парбендазол, флубендазол.

Для препаратов данной группы характерна слабая растворимость в воде, низкая токсичность, сравнительно высокая терапевтическая эффективность, широкий спектр антигельминтного действия. Бензимидазолы устойчивы в лекарственных формах и длительное время сохраняют фармакологические свойства. Антигельминтные лекарственные средства данной группы практически не всасываются в пищеварительном тракте, кроме тиабендазола. Бензимидазолы более эффективны у животных с длинным пищева-

рительным трактом, что говорит о большей их эффективности у травоядных животных, чем у плотоядных (В.С. Пилюгин, 2003).

По данным Кузьмина А.А. (2000) механизм действия бензимидазолов основан на двух процессах: нарушение усвоение глюкозы и разрушение микротубулярного аппарата клеток. К бензимидазолам у гельминтов постепенно вырабатывается устойчивость, и особенно быстро к тиабендазолу.

Из препаратов данной группы широкое применение у плотоядных получили фенбендазол, фторбендазол, мебендазол, оксибендазол и оксфендазол (И.А. Архипов, 2002; Ф. Бене, 1999).

Фенбендазол (аксилур, фенкур, фебтал, пананкур, сипкур, оксилур, бровадазол, Ное 881) – препарат широкого спектра действия, производное бензимидазолов.

Лекарственные формы фенбендазола представлены в виде таблеток, гранул, порошка, пасты, суспензии, интраруминальных болюсов (Н.В. Демидов, 1982).

У собак фенбендазол испытал Н. Herlich (1977) в виде 10%-ной водной суспензии, гранулята и порошка в дозах 25 и 30 мг/кг при нематодозах кишечника. В дозе 30 мг/кг препарат проявил 100%-ную эффективность против аскарид и анкилостом, а в дозе 25 мг/кг эффективность колебалась от 90 до 98 % в зависимости от лекарственной формы препарата.

По данным E.L. Robertson, T.M. Burke (1982) фенбендазол в дозе 20 мг/кг в течение 5 сут подряд обладает 98–100%-ной эффективностью против аскаридат, анкилостомид и трихоцефал и 73%-ной эффективностью при тениозах собак. При инвазии *D. caninum* препарат недостаточно эффективен.

T.M. Burke et al. (1985) провели опыты на экспериментально зараженных гончих собаках. Препарат задавали с кормом на 40-е сут беременности и на 14-е сут после рождения щенков. В результате у щенков от леченых самок число токсокар было меньше на 89, а анкилостом – на 99 % по сравнению со щенками от контрольных. Из чего следует, что фенбендазол эффективно предупреждает внутриутробное и лактогенное заражение щенков токсокарами и анкилостомами.

O.O. Varriga (1991) разработаны рекомендации по профилактике токсокароза собак и человека, предусматривающие регулярное проведение дегельминтизаций собак фенбендазолом, предотвращение дефекации собак в местах обитания человека, снижение количества собак, популяризацию знаний по токсокарозу.

В серии «контрольных опытов» на 59 спонтанно инвазированных токсокарами собаках фенбендазол в дозе 50 мг/кг в течение

ние трех суток подряд снижал на 94 % количество личинок 3 и 4-й стадий *T. canis* и на 92,4 % – численность личинок и имаго *T. leonina*. Пиперазин в дозе 100 мг/кг не оказывал или оказывал слабый эффект на личинок *T. canis*. Фенбендазол оказал 100%-ный эффект против неполовозрелых *T. vulpis*. Для предотвращения заражения щенков токсокарами в первые 12 недель жизни необходимо провести 1–3 дегельминтизации фенбендазолом (М.А. Fisher et al., 1993).

По данным J.P. Dubeу (1988), фенбендазол эффективен при ларвальном токсокарозе плотоядных. Экспериментально зараженные собаки получали препарат через 47 сут после заражения в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (в 2 приема) в течение 14 сут. У леченых собак личинок в скелетных мышцах не обнаруживали в отличие от контрольной группы.

А.Н. Шинкаренко (1999) при испытании фенбендазола (фенкура) в дозах 10, 20 и 30 мг/кг получил 100%-ную эффективность при токсокарозе, токсаскаридозе, анкилостомозе и унцинариозе. При дипилидиозе 100%-ная эффективность получена при двукратном применении фенкура в дозе 30 мг/кг.

М. W. Dryden, R. K. Ridley (1999) провели опыт по испытанию гранул фенбендазола при токсокарозе собак. 17 животным назначали с кормом гранулы фенбендазола в дозе 50 мг/кг/сут в течение трех суток подряд раз в месяц в течение 4 мес. Исследования фекалий проводили на 0, 10-е сутки и далее ежемесячно. Фенбендазол показал 95,8 и 99,8%-ную эффективность через 10 и 31 сут после дегельминтизации. На 128-е сутки опыта количество яиц токсокар в фекалиях собак, получавших фенбендазол, снизилось на 96,8 %.

S. Velebny et al. (2000) в опытах на мышах, экспериментально инвазированных *T. canis*, изучали антигельминтную эффективность липосомных форм фенбендазола и албендазола в дозе 25 мг/кг подкожно 2 раза в сутки в течение 5 сут, начиная с 28-х суток после заражения. На 30-е сутки после последнего введения препаратов подсчитывали количество личинок в мышцах и мозге мышей. Получена 73,6 и 68,2%-ная эффективность соответственно липосомных форм фенбендазола и албендазола против личинок *T. canis* в мышцах. Эффективность этих препаратов повышалась при одновременном введении липосомного глюкоза до 91,1 и 70 % соответственно. Против личинок *T. canis*, локализующихся в мозге, эффективность фенбендазола и албендазола была равной соответственно 45,8 и 88,0 %. Следовательно, липосомы и имму-



ностимулятор – глюкан повышают эффективность антигельминтиков против личинок *T. canis*.

Имеются сообщения о том, что антигельминтики способны снизить пренатальное заражение щенков токсокарами. К таким препаратам относятся фенбендазол (D. Duwel, H. Strasser, 1978; T.M. Burke, E.L. Robertson, 1983) и другие бензимидазолы с различным уровнем эффективности (M. Bosse, M. Stoye, 1981). Однако схемы их применения не совсем удобны. Так, фенбендазол необходимо назначать беременным сукам в дозе 25 мг/кг ежедневно, начиная с 40-х суток беременности до 3-х сут после щенения (D.E. Jacobs, M.A. Fisher, 1993).

Фторбендазол (фторбенол, флубендазол, флубенол, биовермин). Флубендазол по данным Н.В. Демидова (1987) выпускают в виде таблеток, пасты и премиксов. Препарат действует на взрослые и развивающиеся формы нематод, паразитирующих в пищеварительном тракте и дыхательных путях. Применение флубендазола в дозах 20–30 мг/кг в течение 3 сут подряд показало, что препарат эффективен на 94,6, 100 и 86,2 % против *T. canis*, *A. caninum* и *T. vulpis* соответственно. Препарат не эффективен против *D. caninum* (S. Noda, M. Horie, 1985).

По сообщению А.А. Кузьмина (2000) препарат обладает фетотоксическим и тератогенным действиями на лабораторных животных в дозе 40 мг/кг и выше.

И.А. Архипов (2002) рекомендует применять плетоядным флубендазол в дозе 44 мг/кг в сутки в течение 3 сут. Эффективность при токсокарозе, токсоаскариозе, анкилостомозе, унцинариозе составила 98 %, при трихурозе – 80–89 %. Бене Ф. (1999) рекомендует применять флубендазол по 22 мг/кг в сутки в течение двух суток, при трихоцефалезе и тениозах – в течение трех суток.

Албендазол выпускают в форме таблеток, порошка, пасты, суспензии, интраруминальных болюсов.

По результатам Z. Duarte et al. (1994) албендазол в опытах на грызунах в дозе 50 мг/кг/сут подкожно в течение 5 сут подряд показал эффективность против всех стадий развития филярий. При введении подкожно комбинации албендазол/ивермектин в дозах 10/0,04 мг/кг/сут в течение 5 сут подряд был получен результат, свидетельствующий об эффективности против личинок и предвзрослой стадии филярий, а также снижении значительного числа взрослых филярий.

Албендазол показал высокую эффективность против личиночных, в том числе тканевых форм гельминтов: трихинелл, ток-

сокар и эхинококков (М.И. Алексеева и др., 1989; J.B. Chinnery, D.L. Morris, 1986; D.L. Morris et al., 1990; T. Todorov et al., 1988).

S. Coman, V. Doana, A. Milu (2000) при испытании ромбендазола (албендазола) в дозе 10 мг/кг в течение двух суток получили 92,5–92,9%-ную эффективность при токсокарозе собак.

Оксибендазол (ангельцид) выпускается в форме суспензии и применяется внутрь в дозах от 10 до 15 мг/кг. По данным И.А. Архипова (2002) препарат применяют плотоядным в дозе 15 мг/кг двукратно. Эффективность антигельминтика при токсокарозе, токскаридозе, анкилостомозе, унцинариозе – более 98, при трихоцефалезе – 90–98 %.

Оксфендазол выпускают в форме болусов, гранул, пасты, суспензии, премиксов. Препарат обладает не только нематодоцидным действием, но и цестодоцидным.

D.E. Jacobs et al. (1988) изучали эффективность оксфендазола против личинок и взрослых *T. canis* у щенков. Эффективность оксфендазола в дозе 10 мг/кг в течение 3 суток подряд на 4 пометах щенков составила против взрослых *T. canis* 98,5 %. Количество токсокар при гельминтологическом вскрытии щенков через 30–32 сут было равным у леченых щенков 3 экз. и у контрольных животных 202 экз. Подобные исследования, проведенные на 10 щенках в возрасте 5–7 сут, когда *T. canis* были в личиночной стадии, показали 75,8%-ную эффективность при интенсивности инвазии 1325 и 321 экз. соответственно у контрольных и подопытных щенков. При вскрытии щенков на 21-е сут жизни получен 84,1–91,7%-ный эффект против *T. canis* длиной тела более 40 мм. На токсокар меньшего размера препарат не оказывал действия.

100%-ная эффективность оксфендазола в дозе 10 мг/кг в течение 3 сут получена при испытании на щенках, спонтанно инвазированных *T. canis* и *T. leonina*. Препарат оказался менее эффективным против *T. vulpis* и стронгилоидов (D.E. Jacobs et al., 1988).

По данным А.А. Кузьмина (2000) и Ф. Бене (1999) препарат обладает эмбриотоксическим и тератогенным действиями. Бене Ф. (1999) рекомендует применять оксфендазол собакам по 11 мг/кг в день в течение 3 сут.

По данным зарубежных источников оксфендазол в дозе 10 мг/кг в течение 3 сут после экспериментального заражения собак *T. leonina*, показал 100%-ную эффективность против личинок и взрослых особей. Оксфендазол высоко эффективен против *T. canis*, *U. stenocephala* и менее эффективен против *T. vulpis*, *Strongyloides sp.* (D.S. Jacobs et al., 1988).

Применение албендазола и оксфендазола в дозе 100 мг/кг в течение 3 или 2 сут новорожденным или недельным щенкам, избавляет их от заражения *T. canis* на 90,8–98,4 % (S. Lloyd, E.J.L. Soulsby, 1984).

Антигельминтную эффективность тинидазола в дозе 100 мг/кг в течение 3 сут подряд при пероральном введении мышам, экспериментально инвазированным яйцами *T. canis* в дозе 250, 500, 1000 и 1500 экз. на животное изучали M.C. Minvielle et al. (1999). Тинидазол задавали внутрь через 3–5 сут после заражения и убивали на 40-е сутки опыта. Препарат показал значительное снижение количества личинок *T. canis* в мозге и скелетных мышцах у мышей, зараженных в дозе 250 и 500 яиц. При более высокой степени заражения эффективность препарата снижалась.

В качестве антигельминтных средств для борьбы с токсокарозом собак С.И. Калюжный (2000) предложил два новых препарата дикетонного ряда: оксодион и метоксодион. ЛД<sub>50</sub> для оксодиона составляет 12,5 г/кг, методиона – 14,5 г/кг. Коэффициент кумуляции равен 7,2 и 7,6 соответственно, что свидетельствует о низкой токсичности и слабовыраженной кумулятивной их активности. При двукратной даче препаратов с интервалом 24 ч получена 93,3; 97,9 и 100%-ная эффективность оксодиона в дозах соответственно 0,3; 0,35 и 0,4 г/кг и 90,2; 98,3 и 100%-ная эффективность метоксодиона в дозах соответственно 0,2; 0,25 и 0,3 г/кг. У щенков контрольной группы количество яиц возросло со 194,7 до 329,3 экз. в г фекалий.

Мебендазол. Применение мебендазола в различных дозах против *T. canis*, *A. caninum*, *D. caninum* изучали С. Genchi, G. Traldi (1990) в дозе 20 мг/кг против нематодозной инвазии и 40 мг/кг при цестодозах и смешанных инвазиях. В обоих случаях лечение проводили в течение трех суток. Таблетки мебендазола по 100 мг задавали щенкам в дозе 50 мг дважды в сутки двое суток подряд. Взрослые собаки против нематодозов получали 100 мг 2 раза в сутки двое суток подряд. При цестодозах и смешанных инвазиях препарат назначали в дозе 50 мг 2 раза в сутки 5 суток подряд – для собак массой тела до 2 кг; 200 мг пять суток подряд – для собак от 2 до 30 кг, 400 мг – для собак массой более 30 кг. Таблетки 100 мг мебендазола в дозе 10 мг/кг задавали щенкам однократно против токсокар и токсаскарид. Дозу 50 мг дважды в сутки 5 сут подряд задавали собакам массой тела более 2 кг против *D. caninum* и смешанных инвазий. В опытах исследовали 13 щенков в возрасте 12 сут и 1 месяца и 63 взрослых собаки различных пород, массы, разделенных на 5 групп по 14 собак в экс-

периментальных группах и 7 собак в контрольной группе. Препараты задавали собакам на пустой желудок. Одинаковое количество животных получало мебендазол в дозах, зависящих от инвазии. Эффективность против *T. canis*, *A. caninum* у щенков учитывали по количеству выделенных яиц гельминтов, количество которых снизилось более чем на 98 %. У собак, инвазированных *D. caninum* и нематодами, получавших мебендазол в различных дозах, эффективность применения препарата была 95–96 %.

И.А. Архипов (2002) рекомендует дозу для плотоядных 20 мг/кг в день в течение 3 сут, эффективность при токсокарозе, токссаскаридозе, анкилостомозе, унцинариозе и тениозах – более 98 %, при трихоцефалезе – 80–89, при дипилидиозе – 90–98 %.

По данным Ф. Бене (1999) рекомендуется применять мебендазол в дозе 25 мг/кг в сутки в два приема в течение двух суток, при трихоцефалезе – в течение 5 сут.

Мебендазол применяют для индивидуального лечения с кормом или водой. Предварительной полной диеты и применения слабительных средств не требуется. Препарат применяют из расчета 1 таблетка на 10 кг (100 мг мебендазола) массы тела животного 2 раза в сутки (утром и вечером). Длительность приема при нематодозах – в течение двух суток подряд; при тениозе и трихоцефалезе – в течение 5 сут подряд. Щенят и котят для профилактики токсокароза дегельминтизируют в 22–25-дневном возрасте; токссаскаридоза, унцинариоза, анкилостомоза – в 70–80-дневном возрасте; тениоза и трихоцефалеза – в 90-дневном возрасте в той же дозе и кратности, что и при лечении (А.Д. Даган, 2003).

При тениозах прифермских, приотарных собак Н.Ф. Карасев (1985), Т.Д. Султанкулов (1988) рекомендуют дегельминтизировать в следующие сроки: с декабря по апрель – через каждые 45 сут, с мая по ноябрь – через каждые 30 сут. Собак, принадлежащих промышленным предприятиям и другим организациям, а также населению, дегельминтизируют ежеквартально.

**Имидазолтиазолы.** Представителями данной группы являются бутаимизол и левамизол. Препараты данной группы обладают широким спектром действия, оказывая антихолинэстеразное действие и блокируя ряд ферментных систем нематод. Препараты относятся к довольно токсичным препаратам.

Нилверм – смесь активного левовращающего и неактивного правовращающего изомеров. Антигельминтик производят в виде порошка, таблеток, пасты, геля, раствора для инъекций, болюсов пролонгированного действия (Н.В. Демидов, 1987).

Однократное пероральное применение левамизола в дозе 20, 0 мг/кг 15–18-дневным щенкам обеспечивает 100%-ную эффективность против преимагинальных форм токсокар (Ф.Л. Радун, 1973).

По данным С.Ф. Simpson, R.F. Jackson (1982), при однократном введении левамизола собакам, естественно инвазированным *D. immitis*, через 30 ч происходило снижение микрофиляриемии в среднем на 80 %.

Нилверм в дозе 20 мг/кг однократно перорально показал на 15–18-дневных щенятах 98,4%-ную экстенсивную эффективность на преимагинальные формы токсокар. Токсическая доза нилверма для собак равна 80 мг/кг, ЛД<sub>50</sub> – 140 и ЛД<sub>100</sub> – 200 мг/кг (Ф.Л. Радун, 1973).

О высокой (95–100 %) эффективности левамизола гидрохлорида при токсокарозе собак сообщали М. Panichi, V.C. Valle (1975), I.M. Rollo (1975), S.A. Umar (1986).

Ф. Бене (1999) рекомендует немизол 0,7%-ный в дозе 7,5 мг/кг подкожно против спироурид собак и кошек.

При применении препарата в терапевтической концентрации (7,5мг/кг) могут отмечаться побочные эффекты: атаксия, возбуждение, тремор мышц, гиперсаливация, рвота, одышка. В качестве антидота применяют атропин (А.А. Кузьмин, 2000).

Бутамизол. В лабораторном опыте на 43 спонтанно инвазированных *T. vulpis* и/или *A. caninum* собаках был испытан 1,1%-ный бутамизол гидрохлорида в дозе 2,4 мг/кг. Однократно подкожная инъекция (по данным вскрытия на 7-е сутки опыта) обеспечила эффективность при трихоцефалезе 98,4–100 %, при анкилостомозе – 91,3–99,4 %. У отдельных животных была отмечена болезненность в месте инъекции. В условиях клиники препарат испытывали на 565 собаках в 13 штатах, эффективность при трихоцефалезе составила 100, при анкилостомозе – 93,3 %. На 144 собаках разного возраста препарат испытывали в дозах 2,4; 4,8 или 7,2 мг/кг. Первые 2 дозы были безвредными, у двух из 26 собак, получивших препарат в самой высокой дозе, отмечены гиперсаливация, атаксия, рвота и тремор, одна из них пала. Для 20 подсосных щенков препарат во всех 3 дозах оказался безвредным. Инъекции бутамизола оказались совместными с фосфорорганическими препаратами (ошейники, пропитанные дихлорфосом) и транквилизаторами (В.Т. Alford et al., 1986).

**Пробензимидазолы.** Основным представителем пробензимидазолов является фебантел. Антигельминтик выпускают в виде таблеток, пасты, порошка, суспензии (А.А. Кузьмин, 2000).

По данным Л.Е. Вереты (1989) ринтал в дозах 5, 10, 20, 30 и 40 мг/кг по фебантелу двукратно не освободил всех подопытных щенков от токсокар (ЭЭ составила 25–66,7, ИЭ – 44,6–93,6 %). При двукратной даче препарата в дозе 50 мг/кг по ДВ ЭЭ составила 80–100, ИЭ 99,98–100 %. При трехкратной даче препарата с интервалом 24 ч в дозе 50 мг/кг по ДВ ЭЭ составила 82,66, ИЭ 99,19–100 % при имагинальном токсокарозе. После применения препарата отхождение токсокар отмечали в течение 5 сут, при этом максимальное количество гельминтов выделилось на четвертые (34,4 %) и пятые сутки (28 %).

В FOI Summary (1991) было отмечено эмбриотоксическое действие препарата и рождение потомства с уродствами при даче препарата беременным кошкам и собакам.

Для предупреждения развития токсокароза у щенков двухнедельного возраста D.A. Christensson et al. (1991) проводили пероральную дачу ринтала в дозе 30 мг/кг массы тела трижды через 12 ч. Через 4 и 10 недель курсы лечения повторили. Появление яиц токсокар было отмечено в 12–17-недельном возрасте. На основании полученных данных было рекомендовано сократить промежутки между курсами лечения.

По данным Ф. Бене (1999) фебантел против *T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *U. stenocephala*, *T. vulpis*, а также тений применяют в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 3 сут взрослым собакам и в дозе 30 мг/кг 3 раза в сутки щенкам.

И.А. Архипов (2002) приводит данные о том, что фебантел в дозе 15 мг/кг однократно обладает эффективностью выше 98 % против *T. canis*, *T. leonina*, *A. caninum*, *U. stenocephala*, *T. vulpis*.

**Пиримидины.** Основными представителями данной группы препаратов являются пирантел и морантел. Пиримидины имеют широкий спектр нематоцидного действия. Препараты данной группы являются антагонистами пиперазинов (А.А. Кузьмин, 2000).

Пирантел выпускают в форме таблеток, пасты и суспензии (Ф. Бене, 1999).

При токсокарозе собак эффективным средством лечения является также пирантел-памоат. S.A. Umar et al. (1986), T.J. Nolan et al. (1992), J.N. Clark et al. (1992) получили 90–95%-ную его эффективность против *T. canis*.

Л.Е. Верета (1989) проводил исследование суспензии пирантела эмбоната в дозе 15 мг/кг двукратно с интервалом 24 ч на щенках 1–4-месячного возраста, спонтанно инвазированных *T. canis*. Применение препарата показало ЭЭ 80–100 и ИЭ 96–100 %.

По данным S. Paciejewski, J. Gorski (1991), применение пирантела тартрата в дозе 10,0 мг/кг вызывало снижение зараженности лисиц *T. canis* на 86%, а доза 200 мг/кг приводила к острой интоксикации.

M.W. Dryden, R.K. Ridley (1999) испытали суспензию пирантел памоата при токсокарозе собак. 19 собак получали суспензию в дозе 5 мг/кг 7 раз в месяц в течение 4 мес. На 128-е сут опыта количество яиц токсокар в фекалиях собак снизилось на 71,4 %, а через 10 и 31 сут после дегельминтизации – соответственно на 85,8 и 88,3 %.

По рекомендации Ф. Бене (1999) пирантел применяют в дозе 14,5 мг/кг однократно для собак и в дозе 58 мг/кг для кошек при инвазии, вызванной токсокарами, токсаскаридами, анкилостомами и унцинариями.

Морантел выпускают в форме порошка, гранул, болюсов пролонгированного действия, брикетов. Морантел практически не применяют для собак.

**Пиперазины.** Препаратами данной группы являются пиперазин и диэтилкарбамазин. По своей эффективности уступают бензимидазолам и макроциклическим лактонам и обладают более узким спектром действия (А.А. Кузьмин, 2000).

Пиперазин и его соли выпускают в виде порошка, таблеток, сиропа (Н.В. Демидов, 1987).

По данным Л.П. Хитенковой (1961) применение пиперазина сульфата при токсокарозе и токсаскаридозе песцов и лисиц в дозе 0,2 г/кг и 2 г на голову независимо от живой массы показало 100%-ную эффективность.

Пиперазин адипинат в дозе 0,2 г/кг массы тела высокоэффективен при токсокарозе собак и кошек (Л.А. Зыкин, В.С. Сутягин, И.Н. Угрин, 1964).

П.А. Величкин, Ф.Л. Радун, Г.С. Гришин (1972), Ф.Л. Радун (1973) рекомендовали проводить профилактическую дегельминтизацию собак при токсокарозе в период с мая по сентябрь через каждые два месяца, а лечебную – в любое время года. Дегельминтизация 23–24-дневных щенят пиперазин адипинатом в дозе 0,4 г/кг живой массы в течение двух суток показала 100%-ную экстенсивную эффективность.

По данным И.А. Архипова (2002) пиперазин рекомендуется плотоядным при токсокарозе, токсаскаридозе, унцинариозе, анкилостомозе и трихоцефалезе в течение двух суток в дозах 200 мг/кг собакам и 100 мг/кг кошкам. Эффективность при токсокарозе и токсаскаридозе более 98 %, при унцинариозе, анкилосто-

мозе и трихоцефалезе – 80–89 %. Ф. Бене (1999) рекомендует применение пиперазина в форме сиропа при токсокарозе и токсаскаридозе в дозе 200 мг/кг в день в течение 3 сут собакам и кошкам.

Диэтилкарбамазин выпускают в виде порошка и раствора. Имеются сведения о микрофилярицидном действии дитразина (И.А. Архипов, 2002).

Абамектин выпускают в форме таблеток и раствора для инъекций. По данным Е.Н. Борзунова (2002) применение абиктина в дозе 1,0 мг/кг (пятикратная терапевтическая доза) не вызывало изменений в клиническом состоянии и гематологических показателях собак.

И.А. Кравченко (2004) применяла абиктин в форме инъекционного 1%-ного раствора в дозе 0,2 мг/кг однократно собакам и получила 100%-ную эффективность препарата против токсокар, токсаскарид, чесоточных клещей, вшей и блох. При применении препарата в форме таблеток в той же дозе 100%-ная эффективность была достигнута при двукратном применении.

Абиктин в форме таблеток и инъекций в дозе 0,05 мг/кг по действующему веществу при однократном применении показал 100%-ную эффективность против микрофилярий *D. immitis* (В.Б. Ястреб, 2005).

Дорамектин выпускают в виде 1%-ного раствора для инъекций. Разработчик препарата фирма «Пфайзер» не рекомендует лекарственное средство для лечения гельминтозов собак.

Ивермектин выпускают в форме пасты, таблеток, болюсов, раствора, премикса.

Однократное применение ивермектина собакам в дозе 0,5 мг/кг за 2–10 сут до родов или двукратное применение в дозе 1,0 мг/кг за 10 сут до и через 10 сут после родов полностью предотвращает лактогенное заражение щенков *A. caninum*. При этом побочного действия препарата не наблюдалось (M. Stoye et al., 1989).

Ивермектин является одним из эффективных препаратов при токсокарозе собак (D.L. Anderson, E.L. Robertson, 1982; J.N. Clark et al., 1992; T.J. Nolan et al., 1992; A.A. Camacho et al., 1993 и др.).

S.T. Coates (1987) отмечал токсическое действие авермектина в дозе 1,3 мг/кг. Авермектин в этой дозе вызывал токсический шок у 8 взрослых собак и 7 щенков в возрасте 4 мес.

По данным Z. Duarte et al. (1994) применение ивермектина в дозе 0,2 мг/кг в день подкожно в течение 5 суток подряд в опытах на грызунах показало высокую эффективность против всех стадий развития филярий.



Во Франции ивермектин разрешен только для профилактики сердечно-легочного дирофиляриоза (*D. immitis*) у собак при его личиночной стадии развития с интервалом 4 недели, при этом терапевтическая эффективность препарата проявляется в дозе 6 мг/кг (Ф. Бене, 1999).

Применение ивермектина перорально против микрофилярий возможно однократно в дозе 0,05 мг/кг, разведенной в пропиленгликоле в соотношении 1 : 9. В данной дозе ивермектин безопасен для чувствительных к препарату колли и бобтейлов (И.А. Архипов и др., 2004).

В опытах М.А. El-Seify et al. (1998) ивомек подкожно в дозе 0,2 мг/кг показал 91,0%-ную эффективность, а левамизол в дозе 5 мг/кг оказал более высокий эффект против нематод собак.

Р.А. Payne, R.K. Ridley (1999) сообщали об испытании ивермектина в период щенности сук с целью предотвращения заражения щенков. Ивермектин в дозе 300 мкг/кг при введении сукам на 0, 30 и 60-е сутки беременности снижал на 90 % заражение потомства и на 99,8 % – контаминацию окружающей среды яйцами *T. canis*. Эта же доза ивермектина, заданная на 42-е сутки беременности сук, обеспечивала снижение на 71,4 % зараженности щенков и на 97,4 % – контаминации внешней среды. При применении ивермектина сукам на 0, 30 и 60-е сутки беременности и дополнительно щенкам на 10-е сутки жизни получена 100%-ная эффективность. Полученное от сук потомство и внешняя среда были свободны от яиц токсокар.

Милбемицин (интерцептор, милбемицина оксим). Выпускают в виде таблеток. Т. Osamura et al. (1995) в опытах на 18 щенках, инвазированных *T. canis*, испытали милбемицин оксим в дозе 0,25 мг/кг. Спустя 30 сут после дегельминтизации 12 щенков полностью освободились от *T. canis*. У 4 животных яиц *T. canis* также не обнаружили в фекалиях, но при вскрытии через 30 сут в кишечнике находили 1–3 экз. токсокар. У 2 других щенков в фекалиях находили единичные экземпляры *T. canis*.

По данным Ф. Бене (1999) в США для лечения дирофиляриоза милбемицина оксим применяют в дозе 0,5 мг/кг перорально.

При токсокарозе, токсаскаридозе, анкилостомозе, трихоцефалезе, дирофиляриозе и эктопаразитах милбемицин применяют в дозе 1,5 мг/кг перорально плотоядным старше одного месяца (А.А. Кузьмин, 2000).

И.А. Архипов с соавт. (2004) рекомендуют применять препарат перорально однократно в дозе 0,1–0,5 мг/кг при микрофиляриозе, для его профилактики – 0,5–0,9 мг/кг раз в месяц.

Одним из наиболее эффективных средств в борьбе с паразитарными болезнями собак является разработанный в последние годы фирмой «Пфайзер» (США) селамектин – новый полусинтетический авермектин, получаемый путем ферментации нового штамма *S. avermitilis* с молекулярной формулой  $C_{43}H_{63}NO_{11}$ . Химическое название селамектина: 25-циклогексил-25-ди(1-метилпропил)-5-диокси-22,23-дигидро-5-(гидроксимино)-авермектин В<sub>1</sub> моносахарид. Препарат применяют накожно в дозе 6 мг/кг для собак и кошек. Он активен против широкого круга паразитов, включая взрослых токсокар (B.F. Bishop et al., 2000; T.L. McTier et al., 2000).

D.E. Jacobs et al. (2000) изучали эффективность селамектина при спонтанном токсокарозе собак. Препарат в дозе 6 мг/кг назначали животным за 40 и 10 сут до щенения и 10 и 40 сут после него. Количество яиц *T. canis* в фекалиях снизилось у сук на 99,7, у щенят – на 96 % на 24 и 34-е сут после рождения, а количество взрослых *T. canis* уменьшилось на 98,2 % в сравнении с нелеченым контролем. Препарат хорошо переносился взрослыми собаками и щенками.

D.E. Jacobs et al. (2000) получили 89,5 и 95,5%-ную эффективность соответственно через 14 и 30 сут после однократного применения селамектина и 94%-ную эффективность через 30 сут после повторного назначения препарата. При экспериментальном заражении эффективность селамектина составила 93,9-98,1 % после однократного применения, 88,3 % – после двукратного с месячным интервалом назначения и 100 % – при трехкратном применении с интервалом в один месяц. Препарат является эффективным и безопасным средством лечения токсокароза собак.

M. Payne-Johnson et al. (2000) испытали эффективность селамектина при накожном применении беременным и лактирующим сукам с целью предотвращения заражения их и щенков *T. canis*. Селамектин применяли в дозе 6 мг/кг в форме раствора накожно. На 24 и 34-е сутки жизни у щенков, полученных от этих матерей, количество яиц токсокар было меньше соответственно на 96,8 и 96,1 % по сравнению с контролем. Количество взрослых *T. canis* у леченых селамектином щенков снизилось на 98,2 %. Личинок 4-й стадии *T. canis* также не обнаруживали у леченых и контрольных щенков. Препарат не оказывал побочного действия на организм собак.

Исследования, проведенные N.A.Evans et al. (2001), показали, что селамектин при накожном применении беременным и лактирующим сукам с месячным интервалом является эффектив-

ным средством против взрослых и личинок 4-й стадии *T. canis*, а также соматических личинок у собак. Селамектин значительно снижает вертикальную передачу токсокарозной инвазии от матерей к щенкам и снижает контаминацию внешней среды инвазионными яйцами.

На спонтанно инвазированных собаках испытана эффективность ивермектина в дозе 0,2 мг/кг, пирантел памоата в дозе 5 мг/кг, левамизола гидрохлорида в дозе 15 мг/кг и получена 100%-ная эффективность ивермектина и левамизола и 95%-ная – пирантела (A. Magbool et al, 1995).

A.S. Magbool et al. (1998) испытали на 60 щенках и 20 взрослых собаках, инвазированных токсокарами, ивомек в дозе 0,2 мг/кг подкожно, пирантел памоат (комбантрин) в дозе 5 мг/кг перорально, левамизол гидрохлорид (кетракс) в дозе 15 мг/кг перорально. При учете эффективности на 3, 7, 11 и 21-е сут после введения препаратов получена соответственно 96, 99, 100 и 100%-ная эффективность ивомека, 90, 95, 95 и 95%-ная активность комбантрина и 94,5; 97,0; 100 и 100%-ная эффективность кетракса. У двух собак после лечения кетраксом отмечали диарею. Общее состояние остальных собак после лечения улучшилось.

P. Dubinsky (1999) сообщает о результатах испытания при токсокарозе антигельминтиков с липосомами или в комбинации с иммуномодуляторами.

A.Н. Воличев (2000) испытал при гельминтозах собак, в том числе токсокарозе, ряд антигельминтиков и получил 80%-ную экстенсэфективность и 83,6%-ное снижение количества яиц токсокар в фекалиях после дачи таблеток фебтала в дозе 1 таблетка на 1,5 кг массы тела однократно. Автором получена 100%-ная эффективность против *T. canis* авертина и авертеля в дозе 0,2 мг/кг по ДВ как при одно-, так и двукратном применении. При применении этих препаратов побочного действия их на организм собак не отмечали.

Антигельминтики оказывают действие не только на взрослых, но и на личинок и яйца гельминтов. Об овоцидной активности фенбендазола сообщил D. Duwel (1979). Им установлено, что препарат не только задерживает развитие личинок из яиц, но и вызывает морфологические изменения в клетках яиц. Уже через несколько часов после воздействия яйца не способны к дальнейшему развитию, что препятствует контаминации пастбищ инвазионными элементами. О подобных патологических изменениях в яйцах нематод после воздействия терапевтических доз фенбендазола в опытах на овцах сообщали R. Kirsch (1975, 1976),

P. Surluski (1976), в опытах на крупном рогатом скоте H. Pfeiffer, R. Supperer (1976), A. Samizadeh-Yazd, A.C. Todd (1978). Подобный факт задержки развития яиц фасциол отмечали также J. Corba et al. (1979). При этом мирацидии не развивались из яиц от самих фасциол, а также взятых из фекалий и из желчи. R. Kirsch (1976) сделал заключение, что яйца, находящиеся еще в матке гельминта, повреждаются путем аккумуляции фенбендазола, что им продемонстрировано на яйцах *O. circumcincta*.

Имеются данные литературы об овоцидном действии камбендазола (G.W. Benz, 1973), тиабендазола (W.C. Southcott, 1963; J.R. Egerton, 1968; Y. Labrique, M. Pecheur, L. Pouplard, 1975), парбендазола (R. Niec et al, 1972).

Меры борьбы с нематодозами плотоядных преследуют цель снижения не только популяции нематод в организме животных, но и предотвращения выделения большого количества яиц *T. canis* во внешнюю среду, так как яйца представляют серьезный риск для заражения человека. Дети и взрослые люди, имеющие тесный контакт с собаками, чаще заражаются, чем другие (P.A. Overgaauw, 1997; A.W. Woodruff, D. De Savigny, D.E. Jacobs, 1978). Лечение токсокароза у щенят и сук традиционно сопровождается регулярным назначением антигельминтиков, действующих на взрослые стадии. В последние годы предпринимаются попытки блокировать передачу токсокарозной инвазии щенкам путем стратегической дегельминтизации сук. Это мероприятие предусматривает дегельминтизацию сук в период ранней лактации или обработку сук в конце беременности с целью предотвращения плацентарного заражения потомства (D. Duwel, H. Stresser, 1978; T.M. Burke, E.L. Roberson, 1983; C. Epe, W.R. Panikow, H. Hackbarth, T. Schnieder, M. Stoye, 1995).

Таким образом, анализ литературы показал, что наиболее эффективным методом борьбы с гельминтозами плотоядных является применение антигельминтиков. Эффективность антигельминтиков в свою очередь зависит от возраста гельминтов, сроков применения, интенсивности инвазии и ряда других факторов. Как известно, длительное применение антигельминтиков приводит к созданию резистентности нематод к их действию.

## 9.6. Нематодозы рыб

Одним из самых опасных гельминтозов рыб является филометроидоз. Для терапии этого заболевания Б.С. Авдосьев, В.Р.

Шемчук (1971) предложили использовать тиазон в дозе 3–25 мг/кг. При длительном скармливании, в течение 45 суток, тиазон оказывает губительное действие на личинок филометроид в полости кишечника карпов до проникновения нематод в брюшную полость. Препарат обладает нематодоцидным, фунгицидным, инсектицидным и гербицидным действиями. ЛД<sub>50</sub> препарата для белых мышей равна 650 мг/кг. Препарат оказывает действие на фитонематод. Б.С. Авдосьев (1978) рекомендует применять тиазон в дозе 25 мг/кг в течение 45 сут. Этот же автор рекомендует применять при филометроидозе карпов хлорофос (Б.С. Авдосьев, 1977).

По данным Р.И. Пируса (1982) при однократном введении тиазона в брюшную полость в дозе 25 мг/кг получена 75%-ная интенсивность против преимагинальных нематод, а в дозе 20 мг/кг – 71%-ный эффект против личинок филометроид.

A.R. Maggenti (1973) сообщал об испытании против *Sterliadohoka pedispicula* у лососей диэтил-2 хлорвинил фосфата и 2,2 дихлорвинил диметил фосфата путем дачи *per os* в дозе 500 мг/кг. Все нематоды были изгнаны из организма рыб.

Об эффективности нилверма (тетрамизола) при филометроидозе карпов сообщал Р.И. Пирус (1982). Изотонический раствор с содержанием тетраметила в концентрации 0,8 мг/л при температуре воды 10 °С вызывает гибель самок филометроид в течение 24 ч. Нилверм при внутривентральном введении карпам в дозе 100 мг/кг оказался более эффективным против имагинальных самок филометроид. Максимально переносимая доза препарата составляет 480 мг/кг, а абсолютно смертельная (ЛД<sub>100</sub>) – 1230 мг/кг.

М.Н. Борисова и др. (1981) испытали мебендазол, парбендазол, соли нилверма, тиабендазол, морантел тартрат, бенацил, циазид, БМК в смеси с кормом в виде гранул при филометроидозе карпов в проточных аквариумах, садках и изолированных прудах. Из этих препаратов только нилверм показал высокую эффективность в дозе 0,5 г/кг двукратно.

Нилверм оказывает губительное действие на личиночные, преимагинальные и имагинальные стадии филометроид. Препарат не токсичен для карпов. При длительном, в течение 40 сут, скармливании не вызывает явлений хронической и вторичной токсичности. Максимально переносимая доза нилверма составляет 4 г/кг массы рыбы, что превышает терапевтическую дозу в 8 раз. Препарат не оказывает влияние на гематологические показатели рыбы и он выводится из организма рыбы в течение 8 сут. Испытания лечебного гранулированного корма с нилвермом по-

казали 87,6%-ную эффективность против взрослых и 92,0%-ную – против личинок филометроид (М.Н. Борисова, 1988).

В последние годы в ВИГИСе разработана лекарственная форма нилверма под названием филомецид, которая позволила снизить его терапевтическую дозу в 5 раз.

## 9.7. Нематодозы диких животных

Наиболее эффективным методом регулирования численности нематод является применение кормовых лекарственных смесей. В нашей стране первые опыты терапии нематодозов у диких копытных проведены К.Г. Малышевым (1954), который рекомендовал для этих целей применять кормолекарственные смеси с фенотиразином. Однако этот препарат недостаточно эффективен и не производится.

В дальнейшем в ряде хозяйств, в том числе и в «Завидово», начались широкомасштабные мероприятия по терапии гельминтозов диких копытных (Н.С. Назарова, И. Крайф, А.В. Хрусталева, 1979; А.Н. Егоров, В.С. Золотов, 1986). Лечебно-профилактические обработки зверей имеют свою специфику. Они обусловлены способами разведения и возможностями лечения диких животных.

Требуется подбирать такие лекарственные препараты, которые звери поедают самостоятельно и без принуждения и чтобы они содержали достаточное количество активного вещества, которое при передозировке не причиняло вреда животным. Препараты должны хорошо смешиваться с соответствующими кормами. Всем этим требованиям отвечает препарат нилверм, применяемый при метастронгилезе поросят-сеголеток (Ф.И. Фертиков и др., 1999). В угодьях парка дегельминтизация поросят проводится дважды – в июле, когда зараженность зверей достигает опасных для их жизни и здоровья величин, и в ноябре, когда промежуточные хозяева – дождевые черви уходят на зимовку в почву, что исключает их повторное заражение. Перед каждой дегельминтизацией определяется максимальное количество поросят, выходящих на подкормочную площадку, среднее количество поедаемого корма и среднюю живую массу поросят. В наших условиях средняя живая масса поросят летом составляет 8, осенью – 30 кг. Средняя поедаемость корма весной составляет 0,3, осенью – 1 кг (А.Н. Егоров, В.С. Золотов, 1986). Перед дегельминтизацией, начиная с мая, проводят подготовительную работу по прикормке поросят в вольерах. Самым приемлемым кормом для

приготовления лечебной смеси является кукуруза. Она предварительно просеивается, а затем смешивается с водным раствором нилверма из расчета на 24 кг кукурузы 2 л раствора. На основании исходных данных по количеству поросят на подкормочной площадке, средней поедаемости корма, средней живой массы поросят изготавливают лечебную смесь. Нилверм задают в дозе 0,01 г на 1 г массы тела. Минут через 20–25 после поедания этой смеси зараженные метастронгилами поросята начинают кашлять и тем самым освобождаются от паразитов.

Для дегельминтизации при диктиокаулезе и стронгилятозах пищеварительного тракта зубров Н.В. Требоганова (1997) рекомендует применять ринтал (фенбантел) в дозе 0,15 г/кг, панакур (фенбендазол) в дозе 10 мг/кг массы животного по ДВ или 45 мг/кг панакура-гранулята 22%-ного. Препараты применяют однократно перорально в смеси с кормбикормом.

Для профилактики и оздоровления популяции кавказских туров от нематодозов испытана в виде брикетов-лизунцов смесь панакура-гранулята 22,2%-ного с кормовой солью. Кормовые брикеты применяли из расчета 1 брикет массой 4–5 кг на 120–150 особей туров, исходя из средней живой массы самки или самца – 45–70 кг. Автором установлено, что в течение суток туры поедают 25–30 г смеси, в которой содержится 1,2–1,5 г панакура-гранулята. Результаты испытаний показали, что антигельминтная эффективность брикетов-лизунцов при диктиокаулезе, нематодирозе, буностомозе, гемонхозе и других желудочно-кишечных стронгилятозах туров на отрогах Богосского хребта составляет 78–100%. Выделение гельминтов начинается через 3–5 ч и продолжается 3–4 сут (М.Г. Абдурахманов, 2002).

Н.М. Городович (2005) в условиях Приморского края для профилактики трихинеллеза испытал приманки с содержанием албендазола.

В ВИГИСе разрабатывается лекарственная форма фенбендазола под названием вигисол. Препарат смешивают с овсом в соотношении 1 : 5 и раскладывают в кормушки в дозе 20 мг/кг по фенбендазолу из расчета 200 г вигисола на 50 кг массы тела кабанов путем добровольного поедания. Получена 100%-ная эффективность вигисола при метастронгилезе и макроканторинхозе, 97,2%-ная – при аскаридозе и 92,9%-ная – при эзофагостомозе кабанов. Количество яиц гельминтов после дегельминтизации кабанов вигисолом снизилось на 100% при метастронгилезе, на 98,1% – при аскариозе и 96,3% – при эзофагостомозе (И.А. Архипов, А.И. Архипова, Н.И. Кошеваров, 2008).

## 9.8. Нематодозы рептилий

Для лечения нематодозов рептилий ранее применялись сантонин (H. Reichenbach-Klinke, E. Elkan, 1965), тетрализол (P. Zwart, 1969), толуен (J.L. Glenn, 1973). Об успешном лечении легочных нематодозов рептилий тетрализолом сообщал R.E. Jacobson (1976). О применении 9 различных антигельминтиков для лечения рептилий сообщал F.L. Frye (1981). В последующие годы стали применять фенбендазол (P.E. Holt, K. Lawrence, 1982), ивермектин (R.S. Funk, 1988), пирантел (F.L. Frye, D.L. Williams, 1995), фебантел (T. Mohrner, 1995). Рекомендуемые дозы, способ и кратность применения отдельных антигельминтиков для лечения нематодозов рептилий представлены в таблице 9.1.

### 9.1. Антигельминтики при нематодозах рептилий

Препарат	Доза (мг/кг), способ и кратность применения	Примечание	Автор(ы), год
Дихлорфос	12,5, per os, повторно через 2 недели		J.D. Wallach, W.Y. Boever, 1983
Ивермектин	0,2, в/м, повторно через 2 недели	Кроме цепкохвостого сцинка, ингиговой змеи, сухопутных черепах, а также совместно с диазепамом	R.S. Funk, 1988; F.L. Frye, 1981
Левамизол хлорид	5,0, п/к, повторно через 2 недели	Нематодозы, включая тканевые	F.L. Frye, 1981
Левамизол фосфат	8,0, п/к		R.E. Jacobson, 1978; A.C. Highfield, 1996



Препарат	Доза (мг/кг), способ и кратность применения	Примечание	Автор(ы), год
Декарис	10,0, per os	Не применять черепахам	R.S. Funk, 1988
Мебендазол	20–25, per os, повторно через 2 недели 100, однократно	Для змей и ящериц	R.S. Funk, 1988  F.L. Frye, 1981
Милбемицин	0,5–1, per os, повторно через 1 неделю	При нематодозах водных черепах	Д. Ланде, Ю. Ярофке, 1998; G. Stein, 1996
Оксфендазол	65, per os, повторно через 2 недели		A.C. Highfield, 1996
Пиперазин адипинат	40–60, per os, повторно через 2 недели	Кроме черепах	A.C. Highfield, 1996
Пирантел памоат	5,0, per os		F.L. Frye, D.L. Williams, 1995
Пирантел эмбонат	10,0, per os, повторно через 2 недели	Кроме истощенных черепах	A.C. Highfield, 1996
Тетрамизол	10,0, п/к	Легочные нематодозы змей, черепахам ограничено	P. Zwart, 1969
Тиабендазол	50,0, per os		F.L. Frye, 1981
Фебантел	10–20 x 3, per os, с интервалом в 24 часа	Для змей, ящериц и черепах	T. Mohrner, 1995
Фенбендазол	50–100, per os, повторно через 2 недели	Для змей и черепах	R.S. Funk, 1988

Фенбендазол является наиболее часто применяемым средством для борьбы с желудочно-кишечными нематодозами рептилий. У млекопитающих этот препарат даже при передозировке в 5000 раз не вызывает негативных реакций, но действует оптимально при низких дозах. Принятые в литературе схемы лечения для рептилий рекомендуют применение фенбендазола в дозе 50 мг/кг по ДВ для черепах и 100 мг/кг для змей с повторными приемами препарата через 10–14 сут. Для лечения нематодозов черепах, у которых терапевтический эффект ниже, Т.Н. Воуер (1992) рекомендует фенбендазол в дозе 100 мг/кг трое суток подряд с повторной дозой через 3 недели или 3 раза через 48 ч с повторным применением через 2 недели.

Фебантел эффективен против неингибированных стадий желудочно-кишечных нематод. Для рептилий рекомендуются дозы 10–20 мг/кг для змей и ящериц и 50 мг/кг для черепах в течение 3–5 сут (Т. Mohrner, 1995). Такая схема неудобна для рептилий, которые питаются не каждый день. Например, у змей с развившейся анорексией препарат может накапливаться в желудке и вызывать рвоту или интоксикацию.

В последние годы чаще используют комбинацию фебантела с празиквантелом в форме пасты с содержанием 3,4 % фебантела и 0,34 % празиквантела в 36-граммовом шприце. Однако при этом возможны случаи токсического проявления препарата, особенно у зеленых игуан (С. Harvey-Clark, 1991).

S. Stahl (1992) сообщает об удачном применении этого препарата при лечении нематодозов у цепкохвостого сцинка с повтором через 14 сут.

Имеются также сведения о использовании комбинированного препарата дронтала плюс в форме таблеток с содержанием празиквантела, пирантел-эмбоната и фебантела. Препарат назначают из расчета 1/10 таблетки на 1 кг массы тела в течение 3 сут (Д.Б. Васильев, 2000).

Ивермектин, несмотря на сообщения о случаях интоксикации (включая летальные), до сих пор активно используют как средство против взрослых легочных нематод, личиночных нематод, а также пентастом и эктопаразитов. Ивермектин активно применяют при нематодозах пищеварительного тракта, хотя, по данным R. Klingenberg (1992) его терапевтический эффект в этом случае ниже по сравнению с другими нематодоцидами. Д.Б. Васильев (2000) при применении эквалана у кольчатой египетской кобры отмечал симптомы острой интоксикации.

W.I. Rosskopf (1992) указывал об акарицидном эффекте ивомека у змей. Препарат вводили подкожно в форме 1%-ного раствора один раз в неделю в течение 3 недель.

По данным Д.Б. Васильева (2000) эффективным препаратом при желудочно-кишечных гельминтозах рептилий является валбазен в форме 2,5%-ной суспензии в дозе 20 мг/кг, показавший 100%-ный эффект при однократном применении. Эффективными препаратами при легочных гельминтозах и пентастомозах рептилий являются универм и авертель в дозе 0,3 мг/кг по ДВ и цидектин в дозе 0,2 мг/кг, обеспечивающие 100%-ную эффективность.

Применение антигельминтиков позволяет значительно снизить инвазированность рептилий.

## 9.9. Нематодозы человека

Антигельминтики часто поражают одну или несколько сложных систем клеточной физиологии гельминтов, таких как формирование микротубул и нейромышечную функцию. Развитие резистентности у гельминтов к препаратам происходит более постепенно и ограничено, чем у простейших, к примеру, *Plasmodium falciparum* (A.J. Wood, 1996).

Основными нематодоцидами являются препараты из класса бензимидазолов: албендазол, мебендазол, тиабендазол и ивермектины, а также пирантел памоат из класса пиримидинов (табл. 9.2). Путем связывания со свободным  $\beta$ -тубулином бензимидазолы ингибируют полимеризацию тубулина и усвоение микротубулинзависимой глюкозы (E. Lacey, 1990). Резистентность к бензимидазолам приводит к снижению эффективности препарата и вызвана потерей способности препарата связываться с тубулином, что часто отмечается при интенсивном применении их на животных. Однако в медицине проблема резистентности к бензимидазолам не столь актуальна, как в ветеринарии.

К наиболее широко распространенным нематодозам относятся аскаридоз, анкилостомоз и трихоцефалез, для лечения которых используют албендазол или мебендазол. Эти препараты применяются для массовой химиотерапии детей школьного возраста (A.J. Wood, 1996). Применение антигельминтиков позволяет снизить интенсивность инвазии у детей ниже патогенного уровня, что способствует повышению роста и развития детей (E.J. Adams et al., 1994).

## 9.2. Рекомендуемые антигельминтики при нематодозах человека

Препарат	Показания	Доза, кратность
Албендазол	Аскаридоз	400 мг однократно
	Анкилостомоз	400 мг однократно
	Трихоцефалез	400 мг повторно через 3 сут
	Энтеробиоз	400 мг однократно
	Стронгилоидоз	400 мг 2 раза в сутки в течение 3 сут
Ивермектин	Онхоцеркоз	150 мкг/кг однократно
	Аскаридоз	12 мг однократно
	Трихоцефалез	12 мг однократно
	Стронгилоидоз	200 мкг/кг раз в сутки в течение 2 сут
Медамин	Кишечные нематодозы	10 мг/кг однократно
Мебендазол	Кишечные нематодозы	
Пирантел памоат	Кишечные нематодозы	

# Г л а в а 10

## Терапия цестодозов животных

### 10.1. Цестодозы жвачных

Учитывая большое количество предложенных ранее цестододидов, эффективных против цестод у жвачных, кратко остановимся на характеристике основных препаратов.

**Филиксан** – препарат из корневища мужского папоротника, впервые получен П.Г. Гелбахиани (1949, 1957). При мониезиозе препарат был впервые испытан В.А. Потемкиной (1954), которая рекомендовала применять его в дозе 0,3–0,4 г/кг. Экстенсивность действия на половозрелые мониезий составила 75–90 %.

При мониезиозе филиксан испытал В.А. Холощанов (1963) в дозе 0,4 г/кг и получил высокую эффективность на имагинальные и преимагинальные мониезии. Высокую эффективность при мониезиозе получили М.М. Мардыев (1963), В.П. Подгорный (1963). Однако по данным Х.В. Аюпова, С.М. Валиуллина (1963) филиксан в дозе 0,2 г/кг вызывал у ягнят явления токсикоза (ухудшение аппетита, отеки в области век, губ и подчелюстного пространства), которые проходили на вторые сутки.

Из препаратов растительного происхождения эффективности против мониезий показали камала из плодовых коробочек дерева *Rottlera tinctora Roxd*, произрастающего в Индии и Китае, семена тыквы, полынь, чеснок, табак (цит. М.И. Кузнецов, 1972). Несмотря на то, что препараты растительного происхождения потеряли свое первоначальное значение в сравнении с современными антигельминтиками, тем не менее они представляют интерес как экологически безопасные препараты.

**Сульфат меди** впервые был использован в качестве цестодоцидного средства М.С. Hall, N.D. Forster (1918). О высокой эффективности 1%-ного раствора сульфата меди при мониезиозе сообщали А.М. Петров и др. (1929, 1934), В.И. Пухов и др. (1940), В.А. Потемкина (1954), Ю.Я. Дольников (1958), А.И. Степанов (1959), М.Ш. Акбаев (1986) и другие.

По данным Б.С. Москалева (1940) препарат действует на мониезий путем снижения окислительно-восстановительных процессов. В применяемых дозах и концентрациях (1 и 2%) раствор сульфата меди слабо адсорбируется тканями мониезий и не является протоплазматическим ядом, так как не вызывает гибели цестод и заметных изменений в тканях гельминтов.

Широкое практическое применение сульфата меди показало, что он недостаточно эффективно действует на молодые преимагинальные формы мониезий (П.Г. Маградзе, 1940). В связи с этим Х.Г. Гайнуллина (1943) рекомендовала применять 1,25%-ный раствор сульфата меди в дозе 30–50 мл для 2-месячных ягнят. В дальнейшем стали применять сульфат меди в форме 2%-ного раствора (Н.Х. Шевченко, 1958). М.И. Кузнецов (1972) рекомендовал применять телятам при мониезиозе 1%-ный раствор медного купороса в дозе 120–150 мл на голову. ЭЭ 2%-ного раствора сульфата меди в дозе 1 мл/кг при мониезиозе телят равна 40 % (Н.М. Гапон, 1971).

Сульфат меди применяют до сих пор и он рекомендован Инструкцией по борьбе с гельминтозами животных (1999).

В последние годы разработан препарат купроферр на основе сульфата меди и кластерного железа. М.В. Арисовым (2002) изучена эффективность купроферра и суспензии албендазола при мониезиозе овец. Получена 100%-ная эффективность обоих препаратов в дозе 5 мг/кг албендазола и 20 мл/гол. купроферра против имагинальных *M. expansa* и *M. benedeni*.

Купроферр, представляющий собой раствор магнитоактивного кластерного железа (ферран) с содержанием 1 % сульфата меди, испытан в дозе 1,5 г по ДВ или 150 мл на теленка при мониезиозе (393 головы). Эффективность составила 100% (К.М. Садов и др., 2003). Гематологические и биохимические показатели гелят нормализовались через 15–20 сут после лечения.

**Соли тяжелых металлов:** арсенат олова, арсенат марганца, предложенные И.Г. Чубабрия (1958), арсенат кальция, впервые испытанный М.Н. Акрамовским и др. (1957), не применяются в ветеринарной практике из-за высокой токсичности.

**Дихлорофен** (син.: тениатан, дифентан 70, тениатол, дицистол, антифен) представляет собой 2,2-диокси-5,5'-дихлордифенилметан. Против мониезий впервые был испытан J.F. Ruff et al. (1949), а в СССР – В.Р. Подгорным (1963) в дозе 0,2 г/кг. Препарат в терапевтической дозе вызывал у животных диарею. В ветеринарии не нашел применения.

**Битионол** (син.: актамер, анафонгин, лоротидол, треманол) в дозе 60–70 мг/кг при мониезиозе телят был впервые испытан в Японии М. Fukui (1960), а также F.D. Enzie, M.L. Colglazier (1960). В этой дозе препарат оказывает действие на *M. expansa* и *M. benedeni*.

В нашей стране битионол впервые изучен В.Р. Подгорным (1963), который установил терапевтическую дозу препарата, равную 100 мг/кг. По мнению автора пятикратные дозы битионола вызывали у животных угнетение и понос, а десятикратные – острый токсикоз. Химиотерапевтический индекс битионола равен 2. По данным М.В. Дорошиной (1966) ЛД<sub>50</sub> битионола при оральном введении равна 1,75 г/кг для белых мышей.

При мониезиозе испытано свыше 200 различных препаратов. В связи с этим М.И. Кузнецов (1972) по эффективности, токсичности, удобству применения и другим показателям испытанные антигельминтики подразделил на 4 группы. По мнению автора в первую группу входят антигельминтики, обладающие высокой эффективностью на молодые и взрослые мониезии с широким спектром действия на цестод, малотоксичные, простые и удобные

в применении, доступные для производства. К ним относятся никлозамид (фенасал) и его лекарственные формы.

Ко второй группе относятся антигельминтики, имеющие сравнительно высокую эффективность, но более токсичные и менее удобные в применении. В эту группу включены сульфат меди, арсенаты свинца, олова и кальция, а также битионол, дихлорофен, гексахлорофен, гексахлорпаракарсилол и оксид.

В третью группу включены препараты, действующие на мониезий, но малопригодные для применения из-за высокой токсичности, большого объема дозы и короткого срока хранения. К ним относятся филиксан, камала, арсенаты меди и железа, аминокрихин и др.

К четвертой группе препаратов автор относит препараты, полученные из растений и другие соединения, имеющие низкую эффективность и высокую токсичность. В эту группу включены ареколин, борщевик, сантонин, ферула, корневище мужского папоротника и другие препараты растительного и органического происхождения.

По-нашему мнению, эта классификация препаратов против мониезий устарела из-за того, что многие из вышеуказанных препаратов не производятся, а в последние десятилетия появились более эффективные антигельминтики, безопасные для животных и обладающие широким спектром действия.

В нашей стране было разработано много препаратов против мониезий (табл. 10.1), но ни один из них не производится.

### 10.1. Отечественные препараты, эффективные против мониезий у жвачных

Препарат	Автор	Год
Сульфат меди	А.М. Петров	1931
Филиксан	П.Г. Гелбахиани	1949
Мышьяковокислое олово	И.Т. Чубабрия	1954
Мышьяковокислый кальций	М.Н. Акрамовский и др.	1957
Мышьяковокислый марганец	И.Т. Чубабрия	1958
Фенасал	А.И. Кротов и др.	1962
Дихлорофен	В.Р. Подгорный	1963
Битионол	В.Р. Подгорный	1963
Оксид	Х.Г. Нурхаметов	1967

В последние годы наиболее применяемыми антигельминтиками при анолоцефалатозах животных являются: фенасал, албендазол, фенбендазол и празиквантел.

**Фенасал.** Первые сведения о цестодоцидной активности йомезана (фенасала) относятся к 1960 г. (K. Gonnert, E. Schraufstatter, 1960).

Более подробные опыты проведены S. Stampa, H. Terblance (1961) на телятах, ягнятах и козах, спонтанно инвазированных мониезиями, авителлинами и стилезиями. Животные, дегельминтизированные препаратом в дозе 50–80 мг/кг, практически полностью освободились от цестод.

О высокой эффективности фенасала при мониезиозе жвачных животных сообщали также R. Gonnert et al. (1960, 1963), Q. Hecht, C. Gloxhuber (1960), E. Schraufstatter, R. Gonnert (1964). K. Zettel (1962), R.K. Reinecke (1962), W.W. Gregor (1963) получили 100%-ный эффект йомезана в дозе 50–100 мг/кг при мониезиозе и тизаниезиозе жвачных животных. В 1961 г. фенасал был ресинтезирован в ИМПитМ А.Ф. Бехли и М.Б. Брауде. По эффективности и токсикологическим параметрам фенасал был идентичен йомезану (Д.Г. Баяндина и др., 1962).

Экспериментальное изучение эффективности отечественного фенасала в сравнении с йомезаном, проведенное А.И. Кротовым и др. (1962), полностью показало их идентичность по эффективности и другим параметрам.

З.И. Иванова (1963) испытала фенасал в дозах 1–4 г на животное на 25 ягнятах при мониезиозе и получила 100%-ную эффективность против молодых и взрослых мониезий.

В 1966 г. З.И. Иванова, В.Ш. Полуэктов испытали фенасал в дозе 0,1 г/кг. М.И. Кузнецов испытал фенасал в дозе 2,5 г на ягненка и в дозе 50, 75 и 100 мг/кг при мониезиозе, авителлинозе и тизаниезиозе и получил 100%-ную эффективность в первом случае и 86,6%-ную – от доз 75 и 100 мг/кг.

М.И. Кузнецов (1967) испытал фенасал против взрослых мониезий. Препарат задавали в форме суспензии в водном 0,5%-ном растворе сульфанола. Экстенсэффективность фенасала в дозе 75 мг/кг составила 86,6, а в дозе 100 мг/кг – 80 % при интенсэффективности, равной 91,3 %.

А.А. Алексеева, В.И. Худошина (1967) вводили фенасал ягнятам в дозе 0,2; 1,0; 2,0; 4,0 и 8,0 г/кг. Наблюдаемые у отдельных животных угнетение, вялость и снижение аппетита проходили через 1–3,5 ч.



А.Г. Мустакимов (1969) наблюдал после дачи фенасала в терапевтической дозе нормализацию морфологических и биохимических показателей крови овец, что он связывает с освобождением животных от цестод.

Массовое выделение мониезий у овец после дачи фенасала в дозе 200 мг/кг отмечали на вторые сутки С.А. Малыгин, Е.И. Мальцев (1970).

П.П. Вибе, Т.Д. Султанкулов, Н.С. Мозалев (1971), П.П. Вибе (1976) при испытании фенасала в дозе 3 г на животное отмечали 83–84,8%-ную эффективность при авителлинозе и 90%-ную – при тизаниезиозе. Выделение цестод прекращалось на 2–3-и сутки после дачи препарата.

Фенасал может успешно применяться групповым методом с кормом, о чем сообщали В.И. Худошин (1969), Г.А. Котельников, В.И. Худошин (1971). Они установили терапевтическую дозу фенасала при групповом применении при мониезиозе, равную 200 мг/кг. Эффективность была равной 100 %.

По данным Н.М. Гапона (1971) мансонил в дозе 70 мг/кг, фенасал – 0,2 г/кг и оксид – 150–200 мг/кг являются высокоэффективными цестодоцидами, обладают 100%-ной эффективностью против мониезий у телят. Они не токсичны и не вызывают изменений в физиологическом состоянии телят.

Т.Д. Султанкулов, П.П. Вибе, Б.К. Касымбеков (1974) отмечали у некоторых ягнят тимпанию рубца через 2–3 ч после применения фенасала. При вскрытии кишечника животных отмечали его закупорку свернувшимися в клубок мониезиями.

Изучая механизм действия фенасала на стробилы и другие элементы аноплоцефалат при смешанной инвазии овец, Л.Г. Тищенко (1974) установила на теле мониезий участки грязно-зеленого цвета, стертую членистость и бахромчатость кутикулы. Препарат не оказывает полного губительного действия на яйца аноплоцефалат.

П.В. Радионов, Н.К. Кемельбеков, Я.М. Дадаев и др. (1974) отмечали у овцематок угнетение, отказ от корма, тимпанию рубца и отек головы после применения фенасала в дозе 7–8 г на овцу.

По данным М.Ш. Акбаева (1986), фенасал в дозе 200 мг/кг не оказывает влияния на цвет, консистенцию, рН химуса и активность энтерокиназы, щелочной фосфатазы и липазы, но повышает в 2 раза эвакуаторную способность кишечника.

Фенасал оказывает высокий антигельминтный эффект при смешанной инвазии, вызванной мониезиями, авителлинами и тизаниезиями. По данным И.П. Вышемирского (1974) фенасал в

дозе 100–150 мг/кг индивидуально и в дозе 150–200 мг/кг при групповом применении показал 100%-ную эффективность.

При испытании фенасала при аноплогоцефалитозах Б. Орынбаев (1974) получил 80 и 100%-ную эффективность препарата в дозе соответственно 2 и 6 г на овцу.

В последующие годы проводилась работа в ВИГИСе по разработке новых лекарственных форм фенасала. П.П. Диденко (1986) разработал феналидон на основе фенасала, который в 2 раза меньшей дозе показал 100%-ный эффект при мониезиозе. Н.А. Малахова (1991) испытала новую лекарственную форму фенасала – фенапэг при мониезиозе в дозе 35 мг/кг и получила 100%-ную эффективность.

При испытании различных лекарственных форм фенасала при мониезиозе овец А.Н. Авдиенко (1992) получил эффективность, равную 100 % после дачи фенадека в дозе 40 мг/кг, 96,4 % фенапэга в дозе 45 мг/кг, 90–100 % пэгифена в дозе 20–30 мг/кг, 100 % дексуфена в дозе 30 мг/кг.

Созданные новые лекарственные формы фенасала: феналидон, фенапэг, фенадек и другие характеризуются более высокой антигельминтной эффективностью (И.А. Архипов, 1998).

J.S. Gill et al. (1990) испытали против *M. expansa* и *M. benedeni* никлозамид в дозе 100 мг/кг. По результатам гельминтологических вскрытий получена 100%-ная эффективность препарата. Клинические признаки мониезиоза у животных исчезли через 7 сут после дачи препарата.

Таким образом, фенасал высокоэффективен при мониезиозе мелкого и крупного рогатого скота в дозе 100–150 мг/кг (И.А. Архипов, А.Б. Шакиров, 1998). Фенасал успешно применяется в нашей стране и зарегистрирован в РФ.

По мнению И.А. Архипова (2002) фенасал является специфичным цестодоцидом, который в дозе 100 мг/кг высокоэффективен против мониезий, авителлин и тизаниезий жвачных. Кроме того, эффективны албендазол, фенбендазол и фебантел в дозах по 7,5 мг/кг, мебендазол в дозе 15 мг/кг и оксфендазол в дозе 4,5 мг/кг по ДВ.

**Фенбендазол** производят в форме гранулята, порошка и суспензии (D. Duwel, 1978).

Фенбендазол в дозе 10 мг/кг по ДВ широко применяют при мониезиозе. Фенбендазол в дозе 5 мг/кг показал 85,3%-ную эффективность против *M. expansa* и *M. benedeni*. Препарат хорошо переносился животными. Клинические признаки мониезиоза

(диарея и анорексия) исчезли через 7 сут после лечения (J.S. Gill et al., 1990).

R. Tinar et al. (1998) применяли против *M. expansa* комбинацию из препаратов: фенбендазола в дозе 5 или 7 мг/кг и рафоксанида в дозе 5 или 7 мг/кг и получили соответственно 72,8 и 96,6%-ную эффективность.

Албендазол также относится к классу бензимидазол карбаматов и является антигельминтиком широкого спектра действия (H. Ciordia et al., 1978).

J.S. Gill et al. (1990) испытали против *M. expansa* и *M. benedeni* албендазол в дозе 5, мебендазол – 5 и никлозамид – 100 мг/кг. По результатам вскрытий получена эффективность, равная албендазола 95,1, мебендазола 92,7 и никлозамида 100 %. Клинические признаки, диарею и анорексию отмечали у животных до лечения, которые исчезали на 7-е сутки после дачи препаратов.

92,6%-ную эффективность албендазола в дозе 3,8 мг/кг при мониезиозе получили И.А. Архипов (1995, 1996), И.А. Архипов, И.Н. Аксенова, Е.Р. Басанов (1996). Авторы не отмечали побочного действия албендазола на организм животных.

О высокой эффективности албендазола при мониезиозе сообщали А.М. Bercold, А. Koralkovas (1991). К. Chroust (1996) при испытании албендазола в дозе 7,5 мг/кг на крупном рогатом скоте получил 96,2–100%-ный эффект против мониезий.

К. Chroust (1998), изучая эффективность албендазола против *M. expansa* и *M. benedeni* на крупном рогатом скоте, установили 100%-ную активность препарата в дозе 7,5 мг/кг в форме 2,5%-ной суспензии. Массовое применение албендазола с кормом не обеспечивает полного поедания смеси всеми животными. По результатам копроовоскопии пик инвазии отмечается в пастбищный период. Применение препарата позволяет снизить зараженность животных до нуля.

Рикобендазол (сульфоксид албендазола) в дозе 3–4 мг/кг по ДВ показал при мониезиозе овец 80–100%-ную эффективность (В.А. Оробец и др., 2005). Авторы рекомендуют применять препарат в дозе 3,75–4,0 мг/кг.

Албендазол широко применяется в нашей стране при мониезиозе. Однако эффективность его против неполовозрелых цестод изучена недостаточно.

Кроме вышеуказанных препаратов при мониезиозе рекомендуются также антигельминтики широкого спектра действия: фенбендазол, мебендазол, оксфендазол и др. (И.А. Архипов, А.Б. Шакиров, Б.К. Касымбеков, 1998).

**Мебендазол** также эффективен против мониезий (D.D. Heath et al., 1975). В опыте, проведенном J.S. Gill et al. (1990), мебендазол в дозе 5 мг/кг по ДВ показал 92,6%-ную эффективность против *M. expansa* и *M. benedeni*.

По данным М. Ambrosi, V. Grelloni (1991) получена высокая эффективность против *M. expansa* мебендазола в дозе 20 мг/кг.

**Празиквантел** является лучшим цестодоцидным препаратом (Н. Thomas et al., 1975).

Эффективность празиквантела в дозе 2,5 и 5,0 мг/кг против *M. expansa* и *Th. giardi* составила 100 % при хорошей переносимости его животными (Т.Д. Султанкулов, 1988).

J. Southworth, C. Horvey, S. Larson (1996) испытывали против *M. expansa* празиквантел в комбинации с левамизолом в условиях Новой Зеландии. Празиквантел в дозе 3,75 мг/кг с левамизолом (7,5 мг/кг) в форме суспензии показал полное удаление мониезий во всех опытах и сколекса в 2 из 4 опытов. По одному сколексу находили в каждом из двух опытов. Оксиклозанид оказывал действие на стробилы цестод и только на 28 % снижал количество сколексов. Комбинации албендазола с левамизолом и оксиклозанида с левамизолом были не эффективными против *M. expansa*.

G. Cardini et al. (1998) испытывали при мониезиозе празиквантел в дозе 3,75 мг/кг. При убое 10 леченых овец через 6 сут после дачи препарата все животные были свободны от мониезий, а у нелеченых животных обнаруживали *M. benedeni* и *M. expansa*. Аналогичные испытания празиквантела проведены R. Ribbeck et al. (1998). Препарат в дозе 3,75 мг/кг на 18 ягнятах показал высокую эффективность против *M. expansa* и *M. benedeni*.

Для дегельминтизации животных при мониезиозе R. Schuster (1998) применял празиквантел и бензимидазолы.

R. Schuster et al. (1998) испытывали против *M. expansa* празиквантел в дозе 2,5; 3,75 и 5,0 мг/кг и получили соответственно 75; 100 и 100%-ную эффективность. При внутривенном введении стерильного раствора празиквантела в дозе 1,25 и 3,75 мг/кг получена 100%-ная эффективность. Выделение фрагментов мониезий происходило через 18–48 ч после введения препарата.

C. Vaueer (1998) испытал эффективность празиквантела в форме 1,25%-ной суспензии при мониезиозе овец. Препарат в дозе 2,5 и 3,75 мг/кг показал соответственно 79 и 96%-ную эффективность против *M. expansa* в опыте типа «контрольный тест».

Празиквантел является одним из эффективных и признанных ВОЗом антигельминтиков при цестодозах животных и человека (И.А. Архипов, 2003).

Эффективным против *M. expansa* оказался экстракт семян *Nigella sativa Linn*, в дозе 2,5 г/кг в растворе этанола. Эффективность его была на уровне никлозамида (M.S. Akhtar, I. Javed, 1991).

Т.А. Yazwinski, Н. Featherston, Z. Johnsson (1992) испытали на крупном рогатом скоте нетобимин в форме 15%-ной суспензии хападекса в дозе 20 мг/кг и получили 100%-ную эффективность.

Используя иммуноцитохимические методы исследований K.S. Eriksson et al. (1995) впервые обнаружили у *M. expansa* иммунореактивность, подобную гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК), которая отмечена в нервных узлах, связанных с мускулатурой стенок тела и в продольных нервных стволах. С помощью ВЖХ с флюоресцентным детектированием установили концентрацию ГАМК, которая составила в передней части *M. expansa*  $124,8 \pm 15,3$ , а у *F. hepatica* –  $16,8 \pm 4,9$  рмоль/мг. Установлено, что ГАМК-эргическая передача является потенциальной мишенью при химиотерапии цестодозов.

Ю.Ф. Петров и др. (2005) при мониезиозе крупного рогатого скота получили 28,2%-ную эффективность политрема в дозе 0,3 г/кг, 52,8%-ную – тегалида в дозе 30 мг/кг, 54,4%-ную – фазинекса в дозе 12 мг/кг, 48,6%-ную – фасковерма в дозе 5 мг/кг, 42,6%-ную – ивомека плюс в дозе 1 мл на 50 кг, 44,6%-ную – албендазола в дозе 10 мг/кг и 94,8%-ную – фенбендазола в дозе 30 мг/кг по ДВ.

Таким образом, против аноплоцефалитозов животных было разработано большое количество антигельминтиков. В связи с экономической реформой производство отечественных цестододов прекратилось и ветеринарная практика использует импортные препараты, такие как албендазол, фенасал китайского производства и фенбендазол.

## 10.2. Цестодозы лошадей

Е.Т. Lyons, J.H. Drudge, S.C. Tolliver (1992), Т. Kassai (1999) рекомендуют применять при аноплоцефалидозах лошадей празиквантел в дозе 1 мг/кг, никлозамид в дозе 100 мг/кг. Кроме того, эффективным против цестод оказался пирантел эмбонат или другие соли пирантела в дозе 38 мг/кг.

По данным Н. Mehlhon, D. Duwel, W. Raether (1986) эффективными при аноплоцефалидозах лошадей оказались никлозамид в дозе 80–100 мг/кг и фенбендазол (панакур) в дозе 10 мг/кг в течение 3 сут.

М.Ш. Акбаев и др. (1998) рекомендуют применять при анолоцефалидозах фенасал однократно в дозе 300 мг/кг взрослым лошадям, 250 мг/кг – молодняку до 2-х лет и 200 мг/кг – жеребяткам до года. Феналидон дают в дозе 60 мг/кг по ДВ. Ликвофен назначают в дозе 0,2 г/кг по ДВ с кормбикормом в виде полусухой мешанки.

Б.Е. Айтуганов и др. (2007) испытали при гельминтозах, в том числе анолоцефалидозах лошадей, празиквантел в дозе 1,0 мг/кг, а также вермитан в форме 2,5%-ной суспензии в дозе 10 мг/кг по ДВ. Празиквантел показал 100%-ную эффективность против анолоцефалид, а вермитан – 81,3%-ный эффект.

### 10.3. Цестодозы плотоядных

Одними из наиболее эффективных препаратов являются препараты группы изохинолинов. Они обладают широким спектром действия, индуцируют распад тегумента и нарушают нервную-мышечную регуляцию паразитов. Обладают также трематодоцидным действием. Одним из наиболее активных цестодоцидов является празиквантел.

По мнению И.А. Архипова (2002) ряд препаратов группы бензимидазолов в дозировке эффективной против нематод действует и на цестод. Мебендазол в дозе 20 мг/кг при трехкратном применении эффективен против тений на 98 %, против *D. caninum* – 90–98 %. Фенбендазол в дозе 50 мг/кг, введенный трехкратно, эффективен против тений на 98 %, против *D. caninum* – 80–89 %. Флубендазол в дозе 44 мг/кг при трехкратном применении эффективен против тений на 80–89 %.

**Празиквантел** предложен в качестве антигельминтика широкого спектра действия.

Празиквантел для собак и кошек выпускают в основном в форме таблеток. Эффективность празиквантела против взрослых и неполовозрелых цестод, в том числе и на эхинококков, показана многими зарубежными и отечественными исследователями (Р.Э. Бекиров, 1986; В.В. Тищенко, Л.Г. Тищенко, 1983; D.E. Bankov, 1977; C. Cordelo et al., 1976).

Инъекционный дронцит, содержащий 5,68 % ДВ, оказался столь же эффективным, как и в форме таблеток. Празиквантел при парентеральном введении выделяется через слизистую кишечника, создавая в ней высокую концентрацию. Празиквантел хорошо переносился животными, был удобен в практических ус-

ловиях (F.L. Andersen et al., 1978, 1979; R. Bandits, S. Sache, 1979; M.A. Gemmell et al., 1977, 1980; J.A. Schmidt et al., 1986; K. Steiner, A. Garbe, 1976; H. Thomas, R. Gonnert, 1978).

Празиквантел используют для лечения плотоядных против половозрелых и неполовозрелых форм ленточных червей. Препарат эффективен против *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *T. multiceps*, *T. hydatigena*, *T. ovis*, *T. pisiformis*, *T. taeniaeformis*, *D. caninum* (T. Wikerhauser et al., 1976).

Дронцит, действующим веществом которого является празиквантел, в виде таблеток был испытан на беспородных собаках Cordello del Campillo в 1976 г. в дозе 5 мг/кг и показал 100%-ную эффективность против эхинококков на 3, 15, 43 и 84-е сутки опыта. В опытах D.E. Bankov (1977) дронцит в той же дозе был эффективен против 21-, 31- и 43-дневных эхинококков на 99,96–100 %, а против 4-дневных паразитов – на 99,9 %. В дозе 19 мг/кг эффективность достигала 99,93–100 % против гельминтов 7- и 14-дневного возраста.

A. Dey-Nasra (1976) получил на 168 собаках 100%-ную эффективность празиквантела в дозе 5–10 мг/кг против эхинококков. Рвоты и других нежелательных явлений у леченых животных не наблюдали. Однократное назначение дронцита собакам в дозе 5 и 10 мг/кг способствовало полной элиминации альвеококков (M. Rommel, H. Crelek, F. Horchner, 1976; T. Sacamoto, 1977).

В.М. Шамхалов, А.И. Аббасов (1982) получили 99%-ную эффективность дронцита в дозе 5 мг/кг. В дозе 3 мг/кг при эхинококкозе эффективность составила 83,4 %.

Большинство собак были свободны от *E. granulosus*, *T. hydatigena*, *T. ovis* после однократного применения празиквантела в дозе 1–25 мг/кг. Минимальная доза может применяться у животных при слабой инвазии без предшествующего голодания. Однако, если известно, что собака поражена *E. granulosus*, целесообразно провести два курса лечения в более высоких дозах (M.A. Gemmell et al., 1977).

По данным Г.С. Гюльгязли (1977) дронцит в дозе 2,5 мг/кг при однократной даче показал при эхинококкозе эффективность 75,0–95,5 %, а в дозе 5 мг/кг – 91,6–100 %. А.С. Каспакбаев и др. (1981) отмечали 100%-ную эффективность дронцита в дозе 5 мг/кг против эхинококков в возрасте 5, 18 и 31 сут, а также против неполовозрелых эхинококков и мультицепсов при смешанной инвазии на 35-е сутки после заражения собак.

В 1982 г. M.A. Gemmell et al. (1979) применили кормовые бисквиты, содержащие 1,1 % празиквантела и 96,9 % обезжирен-

ной печёночной муки и пилюли, содержащие 1,8 % празиквантела и 80,2 % муки. Обе формы оказались эффективными против 28-дневных эхинококков в дозе 1,25–5 мг/кг.

Паста празиквантела с фебантелом была применена F.L. Andersen et al. (1979) против неполовозрелых эхинококков и альвеококков. Они установили 100%-ную эффективность применения данного препарата.

Исследования Н. Thomas, R. Gonnert (1978) доказали 100%-ную эффективность орального применения празиквантела в дозе 0,5 мг/кг против *T. pisiformis* у собак. Празиквантел также эффективен против взрослой *T. hydatigena* у собак в дозе 1,25–2,5 мг/кг, против *T. ovis* у собак в дозе 1 мг/кг и против *E. granulosus* в дозе 5 мг/кг. Даже в дозе 0,3 мг/кг эффективность была более 99 %. Празиквантел эффективен как против взрослых паразитов, так и против молодых стадий. Практически не было разницы в устойчивости к празиквантелу различных возрастных групп *T. pisiformis*, *M. corti* и *E. multilocularis*. Минимальная эффективная доза для двух, семи и 14-дневных *T. hydatigena* составила соответственно 5; 2,5 и 1 мг/кг.

По данным В.В. Тищенко и Л.Г. Тищенко (1983) таблетки дронцита в дозе 5 и 10 мг/кг обладали 100%-ной эффективностью при смешанной инвазии, вызванной эхинококками, мультицепсами и тениями гидатигенными в возрасте 15, 30 и 60 сут.

По данным Р.Э. Бекирова (1986) использование кормовых гранул с празиквантелом в дозах 5 и 10 мг/кг показало 100%-ную эффективность против 30-дневных эхинококков, мультицепсов и теней гидатигенных.

По данным Н. Thomas, R. Gonnert (1978) применение празиквантела в однократной дозе 0,5–5 мг/кг против теней у собак и кошек было эффективно.

При пероральном, перкутанном и внутримышечном введении празиквантела в дозах 25–50 мг/кг получена гибель личинок многих видов теней и гименолеписов (Ф.К. Скворцова и др., 1987; F.C. Baldock et al., 1977; В. Becker et al., 1980; G.J. Gallie, M.M. Sewell, 1978; M.A. Gemmell et al., 1980; A. Verster, E.C. Tustin, 1982). Сравнительное исследование оральной и инъекционной форм празиквантела, а также водной и масляной форм препарата показала отсутствие разницы в эффективности против *Hymenolepsis nana* при любой интенсивности инвазии у мышей. Высокая эффективность, отсутствие токсичности, сравнительно малые дозы и возможность парентерального применения позволили считать празиквантел одним из самых эффектив-



ных антигельминтных препаратов для борьбы с цестодозами плотоядных, в том числе и с эхинококкозом (И.А. Архипов, 2002).

В связи с тем, что животные все чаще поражены смешанной инвазией, целесообразно применять комплексные антигельминтные препараты, в состав которых входит цестодоцид и нематоцид.

**Фенасал** по данным М.Ю. Мусинова (1988) в дозе 100 мг/кг имеет 100%-ную эффективность против половозрелых форм эхинококка и мультицепсов, против молодых форм ИЭ составила 93,4 %.

Л.Е. Верета (1989) изучил эффективность фенапега в дозе 15 мг/кг однократно, которая составила 100% против *T. hydatigena*.

Эффективность феналидона в дозе 100 мг/кг против *T. hydatigena* близка к 100 %, против эхинококков ИЭ составляет 46,7–99,5, ЭЭ – 20–83,4 %. В данной дозе препарат рекомендован для массовой дегельминтизации приотарных собак против крупных тений (В.М. Шамхалов, В.И. Аббасов, 1982).

**Ареколин** в форме 1–2%-ного раствора применяют в дозе 1,75–3,5 мг/кг массы тела собак. В настоящее время не производится.

**Бунамидин** (сколобан). В ветеринарной практике применяют соли бунамидина – гидрохлорид и гидроксинафтоат. Препарат раздражает слизистые оболочки.

По данным М.И. Кузнецова и др. (1974) бунамидин в дозе 25 мг/кг двукратно с интервалом 4 недели при эхинококкозе обладает 99,6%-ной эффективностью.

Исследования А.С. Каспакбаева и др. (1981) показали 100%-ную эффективность бунамидина гидроксинафтоата против половозрелых форм *E. granulosus*, *M. multiceps*, *T. hydatigena*. На преимагинальные формы эхинококка в дозе 25 мг/кг ИЭ была 98,2, ЭЭ – 80 %.

Применение бунамидина гидрохлорида при эхинококкозе показало ИЭ равную 70,8–99,8, ЭЭ – 60–80 %

В дозе 20–50 мг/кг бунамидин обладает 80–89%-ной эффективностью против *M. lineatus* и выше 98%-ной – *D. caninum* и *Taenia spp.* (И.А. Архипов, 2002).

**Комбинированные препараты.** Микстинвазии животных паразитами встречаются довольно часто. Чаще всего встречается одновременное паразитирование нематод и цестод. Препараты, в состав которых входит несколько активно действующих веществ из разных групп химических соединений, нашли широкое применение в ветеринарной практике.

**Азипирип.** Препарат выпускают в форме таблеток, содержащих: празиквантел – 50 мг и пирантел памоат – 150 мг. Комбинированный противогельминтный препарат широкого спектра

действия. Он угнетает активность холинэстеразы. Азипирин вызывает паралич и гибель как половозрелых, так и молодых форм паразитов. После применения препарата гельминты спонтанно выводятся с фекалиями.

Азипирин активен в отношении нематод и цестод, паразитирующих у собак и кошек: *T. canis*, *T. mystax*, *T. leonina*, *U. stenocephala*, *A. caninum*, *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *M. multiceps*, *D. caninum*, *Taenia spp.*, *Mesocestoides spp.* Препарат назначают внутрь, однократно в дозе 1 таблетка (5 мг/кг празиквантела, 15 мг/кг пирантела памоата) на 10 кг массы тела животного. С профилактической целью дегельминтизацию проводят ежеквартально.

При применении по показаниям в рекомендуемых дозах побочного действия препарата не выявлено. Не допускается применение препарата у щенков и котят моложе 4-месячного возраста. Препарат малотоксичен для теплокровных животных (ЛД<sub>50</sub> для белых мышей при введении в желудок составляет 2 г/кг). В рекомендуемых дозах не оказывает эмбриотоксического, тератогенного и сенсибилизирующего действия.

D.E. Jacobs et al. (1990) изучали эффективность комбинации эписипрантела и пирантела при гельминтозах собак. Комбинация этих препаратов в дозе 5,5 мг/кг по эписипрантелу и 5,0 мг/кг по пирантелу показала по результатам гельминтологических вскрытий эффективность, равную против взрослых *T. canis* 84,0 %, *T. hydatigena*, *T. pisiformis* и *D. caninum* 100, взрослых *T. leonina* 96,5, неполовозрелых *T. leonina* 99,8, *U. stenocephala* 99, *A. caninum* 92,7 и *T. vulpis* 43,3 %. Препарат не оказывал побочного действия на организм собак.

В опытах на 14 собаках, инвазированных *T. canis*, K.Yildiz et al. (1997) испытали препарат в форме таблеток с содержанием 140 мг пирантел памоата, 545 мг оксантел памоата и 50 мг празиквантела из расчета одна таблетка на 10 кг массы тела. Пробы фекалий исследовали до и после применения препарата. Препарат показал 71,5%-ную эффективность против *T. canis*.

**Брованол плюс.** Содержание действующих веществ в 1 г препарата: 50 мг празиквантела, 2 мг ивермектина, 38 мг левамизола гидрохлорида. Препарат эффективен при токсокарозе, токсамариозе, трихоцефалезе, тениидозах собак, а также против эктопаразитов. Применение при дирофиляриозе собак в дозе 1 г на 10 кг массы тела обеспечивает 100%-ную эффективность против личиночных стадий дирофилярий (И.С. Дахно и др., 2004).

**Дронтал** выпускают в таблетках, которые содержат фебантел, пирантел и празиквантел в дозе по 5 мг/кг по пирантелу и

празиквантелу и 15 мг/кг по фебантелу. Препарат эффективен против аскарид, анкилостом, власоглавок, тений, дипилидий (Ф. Бене, 1999).

**Дронтал плюс.** В одной таблетке, рассчитанной на 10 кг массы тела, содержится 150 мг фебантела, 144 мг пирантела эмбоната, 50 мг празиквантела.

По данным А.А. Бирюкова (2003) ИЭ препарата против *A. caninum* составляет 95,8 %, против *T. canis* и *T. vulpis* – 95,4, *D. caninum*, *T. hydatigena* – 100 %.

**Дронтал джуниор.** Выпускается в форме сладкой суспензии, в 1 мл которой содержится 15 мг фебантела и 14,4 мг пирантела эмбоната. Препарат активен в отношении *T. canis*, *T. leonina*, *T. vulpis*, *U. stenocephala*, *A. caninum*. Препарат вводят щенкам с 2-недельного возраста в дозе 1 мл на 1 кг массы тела (И.Ф. Кленова и др., 2004).

**Каниквантел плюс.** Выпускается в таблетках, в состав которых входит 50 мг празиквантела и 500 мг фенбендазола. Препарат широкого спектра действия, в том числе против *T. canis*, *T. leonina*, *T. vulpis*, *U. stenocephala*, *A. caninum*, *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *M. multiceps*, *D. caninum*, *Taenia spp.*, *Mesocestoides spp.* (И.Ф. Кленова и др., 2004).

**Поливеркан.** Выпускается в форме сахарных кубиков, в которых содержится 40 мг оксбендазола, 200 мг никлозамида. По данным А.В. Жаброва (2002) эффективность 1 кубика, рассчитанного на собаку массой 5–10 кг составила при токсокарозе 93,9 %, токсаскаридозе 85,9, унцинариозе 84,5, трихоцефалезе 66,6, дифиллоботриозе 100, дипилидиозе 88,1 и тениозе 87,5 %.

**Триантелм.** Выпускается в форме таблеток, рассчитанных на 10 кг массы тела. В одной таблетке содержится 145 мг пирантела памоата, 560 мг оксантела памоата и 50 мг празиквантела. Препарат действует против *T. canis*, *T. leonina*, *T. vulpis*, *U. stenocephala*, *A. caninum*, *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *M. multiceps*, *D. caninum*, *Taenia spp.*, *Mesocestoides spp.* Однократное применение препарата собакам, инвазированным *T. canis*, *T. leonina*, *T. vulpis*, *A. caninum*, *D. caninum* по данным Ю.В. Тимохина (2002) показало 99%-ную эффективность.

По результатам испытания триантелма на беременных суках, спонтанно зараженных *T. canis*, за 3 недели до родов и на 10-е сутки лактации, заражения щенков в натальный период и период лактации не наступало. Эффективность препарата составила против *D. caninum* и *T. pisiformis* 100 и против *E. granulosus* – 95,9 % (И.Н. Дубинина, 2004).

**Тронцил.** Выпускается в форме таблеток, рассчитанных на 10 кг массы тела собак. В качестве действующего вещества таблетка содержит 50 мг празиквантела, 144 мг пирантела эмбоната и 150 мг фебантела. Препарат эффективен против *T. canis*, *T. leonina*, *T. vulpis*, *U. stenocephala*, *A. caninum*, *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *M. multiceps*, *D. caninum*, *Taenia spp.* и *Mesocestoides spp.* (И.Ф. Кленова и др., 2004).

#### 10.4. Цестодозы птиц

Исследования по терапии птиц при гельминтозах ведутся уже много лет. Предложено и испытано большое количество антигельминтиков, имеющих различную эффективность и токсичность.

В нашей стране проводились изыскания антигельминтиков против цестодозов водоплавающих птиц (К.И. Абуладзе, 1937, 1948; В.А. Потемкина, 1937; И.Н. Корниенко, 1949; 9), П.И. Феоктистов, 1953; М.А. Палимпсестов и др., 1953, 1954; А.С. Селиванова-Ярцева, 1955; О.Б. Рыбалтовский, 1953, 1956; Г.А. Телова, 1955; А.А. Васильев, 1957; 1959; В.И. Петроченко, 1960; Г.Г. Никулин, 1968 и др.).

Для терапии цестодозов уток и гусей К.И. Абуладзе (1937) предложил применять ареколин в дозе 2 мг/кг, который показал высокую эффективность.

Большую работу по испытанию эффективности разных препаратов при дрепанидотениозе гусей провела В.А. Потемкина (1953). По ее мнению наилучшим по эффективности средством является бромисто-водородный ареколин в дозе 2–3 мг/кг для молодняка и 5 мг/кг для взрослых гусей с предварительной голодной диетой в течение 10–18 ч. Для предотвращения рвоты рекомендуется за 15–20 мин до лечения дать им по 1–2 капли настойки йода с водой. Ареколин вводят через рот с помощью плотного резинового зонда. Камала в опытах В.А. Потемкиной (1937) в дозе 1 г/кг для взрослых гусей и 0,3 г/кг для молодняка хотя и давала видимую эффективность – стробилы гельминтов выделялись с фекалиями, но сколексы, как правило, наружу не выходили. Медный купорос в дозе 10–15 мл 2%-ного раствора на голову проявил высокую токсичность и слабую эффективность.

Интересные исследования по изучению терапии гименолепидозов гусей и уток провел А.А. Васильев (1957). В результате он установил, что эффективными и нетоксичными препаратами оказались: ареколин растительный и синтетический, а также экс-

тракт мужского папоротника – при гименолепидозах гусей; филиксан – при гименолепидозах гусей и уток, обезжиренная каша из семян тыквы – при дрепанидотениозе гусей. Аминоакрихин оказался слабоэффективным при гименолепидозах водоплавающей птицы. А.А. Васильевым разработана методика дегельминтизации при гименолепидозах гусей и уток препаратами, которые в его опытах проявили высокую эффективность. Особую ценность, по его данным, имеет филиксан, который можно применять путем вольного группового скармливания.

В.В. Минеев (1981) в результате своих опытов на экспериментально зараженных цестодами утках установил, что окись кадмия, кадмий бромид и углекислый кадмий при скармливании малыми дозами – 5–27,3 мг/кг в течение 6–10 суток полностью профилактируют заражение птиц фимбриариями и другими гименолепидидами. М.А. Палимпсестов, Н.Т. Литвишко, О.Н.Харченко (1953) предложили весьма эффективный антигельминтик для лечения дрепанидотениоза гусей – очищенный скипидар с растительным маслом или с рыбьим жиром в равных частях.

Антигельминтным свойствам очищенного скипидара при гименолепидозах гусей и уток также посвящены работы В.В. Кибаккина (1956), О.Н. Харченко (1956), И.В. Петрухина (1956) и др. авторов. И.Е. Мозгов (1948) рекомендовал применять скипидар. Он считает, что раздражающее действие скипидара при внутреннем применении может быть значительно ослаблено, если применять его с нейтральными маслами в форме эмульсии.

М.А. Палимпсестов с соавт. (1954) указывали, что экстенсэффективность скипидара в дозе 1–10 мл (в зависимости от возраста) при дрепанидотениозе гусей составила 96, а интенсэффективность – 94,8–97,3 %. Авторы рекомендовали применять его в соотношении 1 : 1 с рыбьим жиром, задавая птице внутрь с помощью резиновой трубки. После дачи скипидара сразу же внутрь вводится 20%-ный водный раствор сернокислой магнезии в дозе 12–40 мл. Эти же авторы указывали, что фтористый натрий в дозе 0,1 г/кг, фурамон в дозе 2 мг/кг и пиретрум в дозе 5–10 г/кг неэффективны при инвазии водоплавающих птиц *D. lanceolata*.

Н.А. Шокина (1957) сообщала об антигельминтной эффективности четыреххлористого углерода и других препаратов при цестодозах уток.

А.С. Селиванова-Ярцева (1955) с положительным эффектом испытала действие чеснока при дрепанидотениозе гусей в дозе 1–3 г на кг живой массы.

М.П. Ионов (1978) получили при дрепанидотениозе гусей 100%-ную эффективность фенасала в дозе 0,4 г/кг при даче методом группового вольного скармливания. Аналог фенасала – сагимид производства фармацевтического завода «Польфа» в опытах авторов проявил 100%-ную экстенс- и интенсэфективность при спонтанном дрепанидотениозе гусей в дозе 0,5 г/кг и не оказал токсического действия на организм птиц.

В 1978 г. М.А. Ионовым при дрепанидотениозе гусей был испытан оксид в дозе 0,5 г/кг. Препарат проявил 100%-ную эффективность по данным вскрытия и гельминтокопрологических исследований.

И.И. Коваленко (1968) проводили на Украине испытание дихлорофена и битионола на спонтанно инвазированных гименолепидидами гусятах. Битионол в дозе 1 г/кг проявил 100%-ную экстенсэфективность при гименолепидозах гусят. Технический дихлорофен оказался высокоэффективным при этих гельминтозах и рекомендуется авторами для проверки в производственных условиях.

По данным И.И. Коваленко (1976) битионол в дозе 0,6 г/кг, применяемый однократно индивидуально и путем группового скармливания после 16–18-часовой голодной диеты, полностью изгоняет дрепанидотений у гусей и действует слабее (ЭЭ=30–40%) на чертковилепов, микросомакантов и соболевикантов. С повышением дозы до 0,9 г/кг эффективность препарата по отношению к этим гименолепидидам возрастает до 80–85%. Авторы указывают также, что битионол в указанных дозах нетоксичен для гусей, не вызывает изменений в состоянии птиц, биохимическом составе крови и органах. Токсическая доза битионола для гусей составляет 10, летальная – 15 г/кг.

В.В. Минеевым (1981) были проведены испытания битионола и гексахлорофена при цестодозах уток. Лучшие результаты получены при применении битионола в дозе 1 г/кг, гексахлорофена – 100 мг/кг. Показатели клинических и гематологических исследований дегельминтизированных утят не имели существенных различий с показателями, полученными до лечения.

И.И. Коваленко (1981) получил 100%-ную эффективность фенасала при дрепанидотениозе гусей, несколько меньшая эффективность (77–80%) получена при инвазии *Tsch. setigera*.

Эффективность фенасала при дрепанидотениозе гусей подтверждают И.Л. Тараненко, Е.Н. Гусев (1977). Проводя опыты в Николаевской области Украины авторы установили, что фенасал, применяемый против *D. lanceolata*, обладает выраженной терапевтической эффективностью и не вызывает побочных явлений.

При дозе 0,3 г/кг его ЭЭ=75 %, при дозе 0,5 г/кг – 100 %. За рубежом применяется аналогичный препарат йомезан.

Г.З. Хазиев, Г.Н. Нигматзянов, изучая в 1973 г. в условиях Башкирии эффективность битионола против *D. lanceolata* и *D. przewalskii*, установили, что в дозе 0,5 г/кг препарат имеет 100%-ную эффективность и изгоняет из организма гусей как половозрелых, так и молодых гельминтов. Об испытании аминоакрихина при дрепанидотениозе гусей сообщает И.В. Петрухин (1958). Им установлено, что препарат в дозе 100 мг/кг и более снижает интенсивность инвазии на 100 %. Однако уже в дозе 50 мг/кг аминоакрихин вызывал у 40 % гусей усиление саливации, у 100 % – понос. В дозах 100 и 200 мг/кг усиленная саливация наблюдается у всех птиц, отмечены однократные акты рвоты у 20% гусей. В дозе 300 мг/кг и более препарат вызывал тяжелые изменения в физиологическом состоянии птиц, наблюдались случаи гибели гусей через 8 ч после дачи препарата.

К.А. Поповой (1958) был испытан экстракт мужского папоротника при дрепанидотениозе гусей в Курской области. Автор рекомендует четырехкратное его применение в дозе 0,2 г/кг с интервалом 15 сут и указывает, что данный препарат не оказывает вредного влияния на организм гусят при правильных зоогигиенических условиях содержания и кормления.

О.В. Рыбалтовский (1953), проводя опыты по применению семян тыквы при дрепанидотениозе гусей, установил, что оптимальной дозой обезжиренной эфиром тыквенной муки для гусей 9–10-недельного возраста является 5–10 г на голову. Ее ЭЭ составила до 99, а ИЭ – до 99,6 %.

В.И. Петроченко, Г.А. Котельников (1963) рекомендуют применять муку из семян тыквы путем вольного группового скармливания гусям и уткам в дозе 30–50 г на голову. Эти же авторы указывают на высокую эффективность при гименолепидозах водоплавающих птиц филиксана в дозе 0,3 г/кг для уток и 0,4–0,45 г/кг для гусей. Ими также рекомендуется комбинированный препарат фикасин (цестододид), состоящий из порошка корневища мужского папоротника, камалы, метиленовой сини, карлбадской соли, крахмала и воды, в дозах 0,8–1 г на кг массы птицы.

Применение албендазола и фенапэга внутрь однократно в дозе 10 мг/кг и 45 мг/кг живой массы птиц по ДВ соответственно против гименолепидид гусей показало ЭЭ=100 %, а применение ликвофена (36%-ные гранулы фенасала) дало ЭЭ=85,7 % при приеме внутрь однократно (М.Ш. Акбаев, 1998).

Н. Mehlhorn, D. Duwel, W. Raether (1986) рекомендуют применять при цестодозах птиц празиквантел в дозе 10 мг/кг при индивидуальном дозировании, никлозамид с кормом в дозе 20 мг/кг в течение 2-6 суток, фенбендазол в дозе 100 ppm в течение 4–5 суток, а также мебендазол в дозе 60 ppm в течение 7 суток.

Т. Kassai (1999) рекомендует для терапии цестодозов птиц применять никлозамид в дозе 250 мг/кг, празиквантел в дозе 10 мг/кг, которые обладают 98%-ной эффективностью. 90–97%-ную эффективность при цестодозах птиц показали мебендазол в дозе 50 мг/кг (кроме кур-несушек), флубендазол в дозе 5 мг/кг с кормом и фебантел в дозе 25 мг/кг в течение 2 сут.

Согласно Инструкции о мероприятиях по предупреждению и ликвидации заболеваний животных гельминтозами (1999) для дегельминтизации уток и гусей, инвазированных цестодами из родов *Drepanidotaenia*, *Microsomakantus*, *Fibriaria* и др. применяют фенасал, микросал, битионол.

Фенасал скармливают групповым (с кормом) и индивидуальными методами однократно: при дрепанидотениозе гусей и уток в дозе 300 мг/кг, при других гименолепидозах – 600 мг/кг. Индивидуально дают в болюсах, а при групповом назначении с концентрированным кормом в соотношении 1 : 30 утром после 16–18-часового голодания. Для лучшей поедаемости норму корма уменьшают на 1/3. Поение птицы до и после дегельминтизации не ограничивают.

Микросал (лекарственная форма фенасала) назначают в дозе 400 мг/кг при гименолепидозах водоплавающих птиц. Применяют однократно путем группового скармливания также, как фенасал.

Битионол назначают однократно: уткам в дозе 200–300 мг/кг, гусям при дрепанидотениозе – 600, при других цестодозах – 900 мг/кг. Препарат дают также, как и фенасал, групповым и индивидуальными способами после 16–18-часового голодания в соотношении с кормом 1 : 3 0.

После дегельминтизации птиц не выпускают на водоемы в течение суток, содержат в местах, специально отведенных для дегельминтизации.

Маточное поголовье уток и гусей дегельминтизируют 2 раза в год: осенью – после окончания выгула и весной – за месяц до выпуска птиц на водоемы; с лечебной целью – при наличии показаний.

В случаях, когда хозяйство не располагает достаточным количеством водоемов (чтобы делать смену их), осуществляют преимагинальные дегельминтизации молодняка. При цестодозах, вызываемых микросомакантами и фимбриариями, преимагиналь-



ные дегельминтизации проводят через 7 сут после выпуска молодняка на водоемы, при дрепанидотенииозе – 15–16 сут.

При райетинозе кур дегельминтизируют фенасалом в дозе 200 мг/кг двое суток подряд, битионолом в дозе 200 мг/кг двукратно с интервалом четыре дня. Препараты скармливают в смеси с комбикормом. Через 20–30 сут дегельминтизацию повторяют.

После каждой дегельминтизации птиц выдерживают в птичнике в течение двух суток, помет с выделенными цестодами обезвреживают.

При давениозе кур, индеек и цесарок применяют битионол в дозе 200 мг/кг в смеси с увлажненным кормом двукратно с интервалом в 4 сут. Дегельминтизацию проводят через 10 сут после выхода птиц на выгулы.

## 10.5. Цестодозы рыб

Впервые при ботриоцефалезе карпов М.Ф. Волкобой, Н.П. Щербань (1960) применили фенотиазин в дозе 80–100 г на сеголетка методом группового скармливания в смеси с кормом. Об эффективности фенотиазина при цестодозах рыб сообщали также Н.П. Щербань (1960), Н.М. Мариц, А.И. Набережный (1967) и др. А.М. Музыковский (1968), Н.С. Назарова с соавт. (1969) и другие авторы указывали на неэффективность фенотиазина против цестод.

Фенасал был впервые предложен для лечения ботриоцефалеза карпов А.М. Музыковским. Эффективность дегельминтизаций сеголетков карпа при ботриоцефалезе фенасалом в дозе 0,5–2,0 г/кг составила 80–100 %.

А.М. Музыковский (1968) предложил карпов дегельминтизировать лечебным гранулированным комбикормом с содержанием 1% фенасала (циприноцестин). Эффективность составила 90–100%.

М. Kalman (1970), В. Laszlo et al. (1970) в условиях Венгрии применяли дивермин в дозе 100–200 мг на кг корма с повторением через 2–3 сут.

Для снижения стоимости дегельминтизаций рыбы А.М. Музыковский с соавт. (1977) разработали активированный фенасал, содержащий 20 г фенасала и 1 кг пшеничной муки и задавали из расчета 1 г препарата или 20 мг чистого фенасала на 1 кг массы рыбы.

М. Bohl (1972) рекомендовал в прудовых хозяйствах ФРГ для лечения ботриоцефалеза карпов применять окись бутил олова в дозе 25 г на 100 кг корма двое суток подряд. Однако этот препарат не нашел применения.

Д.П. Скачков (1981) испытал при ботриоцефалезе карпов оксид, сульфен, галосфен, битионол, БМК, лопатол. Из них наиболее эффективным оказался галосфен, который включают в комбикорм из расчета 5 кг препарата на 1 тонну комбикорма. Лечебный гранулированный комбикорм готовят влажным прессованием с диаметром гранул 3 мм. Оптимальная доза комбикорма с галосфеном равна 0,5 г на кг массы рыб двукратно с интервалом 24 ч. Эффективность составила 85–95,6 %. Однако галосфен в настоящее время не производят.

В последние годы при цестодозах рыб успешно применяют микросал на основе фенасала. В 1 кг микросала содержится 4 % микронизированного фенасала. Препарат обладает широким спектром цестодоцидного действия на все стадии развития ленточных гельминтов, паразитирующих в желудочно-кишечном тракте рыб. Механизм действия фенасала заключается в нарушении в тканях гельминтов процессов фосфорилирования, блокаде основных энергитических процессов, снижении устойчивости кутикулы к воздействию протеолитических ферментов, что приводит к параличу, гибели паразита и способствует его элиминации из пищеварительного тракта. Микросал по степени воздействия на организм относится к малоопасным веществам (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), в рекомендуемых дозах не оказывает иммунотоксического, сенсибилизирующего, эмбриотоксического и тератогенного действий.

Микросал назначают в смеси с кормом с лечебной и профилактической целью при цестодозах прудовых карповых рыб: ботриоцефалезе, кавиозе и кариофиллезе. Кормолекарственную смесь, содержащую 2 % микросала, применяют без предварительной голодной диеты общепринятым в рыбоводстве способом вольного группового скармливания. Кормолекарственную смесь с микросалом готовят непосредственно в хозяйстве. С этой целью 98 кг комбикорма загружают в смеситель любого типа, добавляют 2 кг микросала и тщательно перемешивают, затем добавляют 25 % теплой воды и снова тщательно перемешивают. Перед применением полученную кормолекарственную смесь следует подсушить на воздухе в течение 4–5 ч.

С профилактической целью кормолекарственную смесь с микросалом применяют два раза в год: первый раз – в конце апреля-начале мая и второй раз – в конце августа-начале сентября при температуре воды в водоеме не выше 15 °С. Лечебную дегельминтизацию проводят в любое время года при наличии диагностических показателей. Суточная доза кормолекарственной

смеси с микросалом соответствует суточной норме кормления рыбы комбикормом. Лечебное кормление проводят в течение одного дня без предварительной голодной диеты по существующей технологии кормления рыб гранулированными кормами.

Отлов и использование товарной рыбы в пищевых целях разрешается не ранее, чем через 20 сут после дегельминтизации.

## 10.6. Цестодозы диких копытных

По данным Н.В. Требогановой (1997) лечебные дегельминтизации зубров при мониезиозе проводят следующим образом: первую – в июле, повторную – через 30–40 сут после первой. Если инвазия невысока, достаточно одной дегельминтизации в сентябре. Возможно также дегельминтизировать лишь те семьи зубров, в фекалиях которых обнаружены яйца мониезий. Для лечения применяют фенасал в дозе 0,15 г/кг перорально в смеси с комбикормом однократно. Препарат можно задавать в виде 1%-ной крахмальной или 5%-ной мучной суспензии.

М.Г. Абдурахманов (2002) для профилактики и оздоровления популяций кавказских туров от мониезиоза рекомендует применять солевые брикеты-лизунцы с фенбендазолом из расчета 1 брикет массой 4–5 кг на 120–150 туров массой 45–70 кг.

## 10.7. Цестодозы рептилий

Лечение рептилий при цестодозах начали осуществлять с появлением высокоэффективных антигельминтиков фенасала и, особенно, празиквантела.

D. Deckins (1973) для лечения цестодозов амфибий предложил применять никлозамид в дозе 300 мг/кг перорально. Для терапии цестодозов рептилий F.L. Frye (1981) использовал никлозамид в дозе 150 мг/кг однократно перорально, а также бунамидин оксинафтоат в дозе 25–50 мг/кг с повторением через 2 недели (табл. 10.1).

R.S. Funk (1988) рекомендуют применять при цестодозах рептилий празиквантел в дозе 5 мг/кг однократно. Повторно препарат назначают рептилиям через 2 недели. По данным R.S. Funk (1988) празиквантел в дозе 8 мг/кг также эффективен при трематодозах рептилий. При дифиллоботриозе доза празиквантела повышают до 40 мг/кг. Однако по данным Д.Б. Васильева (2000) увеличение дозы препарата до 20 мг/кг вызывало интоксикацию у

молодых китайских кобр в форме тремора, тетании мышц, судорожного подергивания головой в течение нескольких часов. По мнению этого автора инъекционная форма празиквантела наиболее удобна в применении для рептилий.

F.L. Frye (1991) при цестодозах рептилий испытал комплексный препарат верком на основе фебантела и празиквантела в дозе 5 мг/кг по празиквантелу. Препарат показал высокий эффект.

### 10.1. Антигельминтики при цестодозах рептилий

Препарат	Доза, мг/кг, способ и кратность применения	Примечания	Автор(ы)
Бунамидин	25–50, per os, повторно через 2 недели	Не применять при наличии сердечной патологии	F.L. Frye, 1981
Никлозамид (фенасал)	150, per os	Для рептилий	F.L. Frye, 1981
	300, per os	Для амфибий	D. Deckins, 1973
Празиквантел*	5, per os	Повторно через 2 недели	R.S. Funk, 1988
Верком (фебантел/празиквантел)	5, per os, по празиквантелу		F.L. Frye, 1991

Примечание: \* – эффективен в дозе 8 мг/кг против трематод (R.S. Funk, 1988).

### 10.8. Цестодозы человека

При кишечных цестодозах человека применяют в основном празиквантел и никлозамид (Med. Lett Drugs Ther., 1995). Лечение цестодозов, вызванных мигрирующими личиночными стадиями *T. solium*, особенно цистицеркоза головного мозга, осуществляют хирургическим методом. О.Н. Del Brutto, J. Sotelo, G.C. Roman (1993) предложили для терапии нейроцистицеркоза применять празиквантел или албендазол, кроме случаев латентного

заболевания или обнаружения обызвествленных тканевых цист. При остром нейроцистицеркозе с наличием интрапаренхимальных цист, которые выявляются при компьютерной томографии, требуется химиотерапия.

Применение празиквантела или албендазола приводит к снижению или полному исчезновению цист у 80–90 % пациентов. При сравнительном испытании албендазола в дозе 5 мг/кг 3 раза в день в течение 28–30 сут оказался более эффективным, чем празиквантел в снижении количества и размеров цист и улучшении клинического состояния (О.Н. Del Brutto, J. Sotelo, G.C. Roman, 1993; О.М. Takayanagui, E. Jardim, 1992; М. Cruz, I. Cruz, J. Horton, 1991).

Дополнительное применение дексаметазона рекомендуется пациентам с многочисленными цистами и пациентам с неврологическими симптомами или повышенным давлением после лечения нейроцистицеркоза. Концентрация албендазола, но не празиквантела в плазме крови как правило выше у пациентов, получавших кортикостероиды (Н. Jung et al., 1990). По мнению О.Н. Del Brutto, J. Soletto, G.C. Roman (1993), J. Sotelo et al. (1990) 8-дневный курс лечения албендазолом оказался эффективнее 28–30-дневного курса. Фармакокинетические исследования показали, что относительно продолжительный период полураспада албендазола позволяет применять его по двухдневному курсу (Н. Jung et al., 1990).

Химиотерапия показана для пациентов с многочисленными жизнеспособными цистами, при проявлении острого менингита и гипертензии. Особенно эффективной терапия оказалась у пациентов с единичными цистами (V. Vazquez, J. Sotelo, 1992).

Клиническое непостоянство и тенденция возобновления спонтанного нейроцистицеркоза могут показать недостаточный эффект терапии, но тем не менее по мнению A. Carpio et al. (1995) она является необходимой мерой. Для пациентов с субарахноидальными цистами албендазол также более эффективен, чем празиквантел (О.Н. Del Brutto, J. Sotelo, 1990). Для пациентов с вентрикулярными цистами необходимо хирургическое вмешательство или сочетание хирургического метода с применением албендазола.

При кишечных цестодозах празиквантел эффективен в однократной дозе. По данным A. Flisser, I. Madrazo, A. Plancarte (1993) лечение празиквантелом пациентов с латентным нейроцистицеркозом может вызвать неврологическую реакцию, несмотря на то, что у большинства пациентов с нейроцистицеркозом после однократной дачи празиквантела реакции не наблюдается (W.X.

Shandera, A.C. White, J.C. Chen et al., 1994). Продолжительный курс лечения празиквантелом или албендазолом при нейроцистицеркозе более эффективен (O.M. Takayanagui, E. Jardim, 1992). Биодоступность празиквантела ограничивается его экстенсивным метаболизмом. Фенитоин и карбамазепин индуцируют метаболизм празиквантела печеночным цитохромом и могут использоваться при лечении (P.R. Bittencourt, C.M. Gracia, R. Martins et al., 1992). Циметидин, ингибирующий метаболизм ферментов печени, повышает концентрацию празиквантела в сыворотке крови и продолжительность периода его полувыведения (W.D. Dachman, K.O. Adubofour, D.S. Bikin et al., 1994).

Албендазол в последние годы широко применяется у пациентов, зараженных цистами *E. granulosus* (J. Nahmias et al., 1994). До сих пор хирургическое удаление эхинококков остается основным методом лечения эхинококкоза. Однако при этом остается риск смертности при операции, возобновления развития цист, попадания жидкости из пузырей с последующей анафилаксией или рассеиванием инвазии. Албендазол снижает жизнеспособность протосколексов и цист. Метаболит албендазола сульфоксид также активен против цист. Назначение албендазола перед операцией позволяет инактивировать протосколексы и минимализировать возобновление развития цист. Применение албендазола показано после оперативного удаления цист и их содержимого с целью предотвращения повторного рассеивания инвазии (H. Wen, R.R. New, P.S. Craig, 1993). 4-недельный курс лечения албендазолом часто нуждается в повторении 2 или более раз (табл.10.2). Абсорбция албендазола повышается при применении жирной пищи (K. Awadzi, M. Hero, N.O. Opoku et al., 1994).

Албендазол показан для неоперабельных пациентов с многочисленными цистами *E. granulosus* и при осложнениях другого происхождения (R.Z. Horton, 1989). Подкожный дренаж успешно используют при лечении эхинококкоза печени или в случае комбинации лечения с албендазолом для снижения размеров цист (M.S. Bastid, C. Azar, M.Y. Doyer et al., 1994; M.S. Khuroo, M.Y. Dar, G.N. Yatto et al., 1993).

Албендазол оказался эффективным средством лечения альвеолярного эхинококкоза, вызываемого *E. multilocularis* (J.F. Wilson, R.L. Rausch, B.J. McMahon et al., 1992; R.W. Ammann, N. Ilitsch, B. Marincek et al., 1994).

## 10.2. Рекомендуемые препараты при цестодозах человека

Препарат	Показания	Доза, мг/кг	Кратность	Побочное действие
Албендазол	Эхинококкоз	400 мг на 1 чел.	2 раза в сутки в течение 28 сут	Абдоминальные боли, рвота, алоpecia, нейтропения, повышение активности аминотрансферазы
	Нейроцистицеркоз	5,0	3 раза в сутки в течение 8–30 сут	
Празиквантел	Нейроцистицеркоз	15–20	3 раза в день в течение 15 сут	
	Кишечные цестодозы	15–10	однократно	
	Гименолепидозы	25	однократно	
Фенасал	Кишечные цистодозы	50	однократно	

Препарат эффективен при эхинококкозе, вызванном *E. vogeli* (U.G. Meneghelli, M.L. Barbo, J.E. Magro et al., 1986). Успех лечения препарата против *E. granulosus* и *E. multilocularis* отмечается только через несколько месяцев. У большинства пациентов поврежденные цисты не полностью распадаются и способны снова увеличиваться в размере (R.J. Horton, 1989). Таким образом, терапия пациентов албендазолом при эхинококкозе является важным методом в сочетании с хирургическим вмешательством и может быть основным у неоперабельных пациентов.

Албендазол является препаратом широкого спектра действия, включая нематод и цестод. Несмотря на его побочное действие, выражающееся в проявлении эмбриотропных свойств, препарат широко применяется в медицинской практике, за исключением женщин детородного возраста (A.J. Wood, 1996).

# Глава 11

## Особенности применения антигельминтиков

### 11.1. О порядке испытаний и оценке эффективности антигельминтиков

Испытание антигельминтиков и их новых лекарственных форм широко проводятся как в нашей, так и в других странах. Часто эффективность одного и того же препарата в той же дозе оказывается неодинаковой по данным разных авторов, что, по-видимому, обусловлено использованием разных методов испытаний, погрешностью при оценке эффективности, либо появлением резистентных штаммов гельминтов и другими факторами. В связи с этим возникла необходимость стандартизации процедуры испытания и оценки эффективности антигельминтиков для более объективной характеристики рекомендуемых препаратов.

Материалом для обобщения данных по этому вопросу служили собственные опыты (И.А. Архипов, 2002; 2003) и данные литературы, главным образом, руководства по оценке эффективности антигельминтиков для жвачных (J.R. Wood et al., 1995), свиней (D. Duwel et al., 1986), плотоядных (D.E. Jacobs et al., 1994), лошадей (J.L. Duncan et al., 1988), одобренных Всемирной ассоциацией за прогресс ветеринарной паразитологии.

В связи с этим требовалось установление единых стандартных методов испытания и оценки эффективности, позволяющих объективно, быстро и с меньшими затратами оценить профилактические свойства того или иного средства. Порядок испытаний и оценки эффективности антигельминтиков опубликованы И.А. Архиповым, М.Б. Мусаевым (2004).

Испытание препаратов проводится как на экспериментально, так спонтанно инвазированных животных в период пика инвазии.

Всемирная ассоциация за прогресс ветеринарной паразитологии (ВАПВП) рекомендует классифицировать антигельминтики по эффективности на следующие категории: высокоэффективные – имеющие активность свыше 98 %, эффективные (90–98 %), умеренно эффективные (80–89 %) и недостаточно или неэффективные (ниже 80 %). Препараты должны дозироваться строго на кг массы тела животных.



При испытании важными моментами являются формирование и содержание подопытных групп животных, их мечение, дозирование препаратов и оценка эффективности.

Как правило, после предварительных исследований проб фекалий, крови, кожи или слизистой жидкости формируют подопытные и контрольные группы животных не менее 7–10 голов в каждой. При одновременном испытании нескольких препаратов или доз можно ограничиться одной контрольной группой. Животные контрольной и подопытных групп должны быть подобраны строго по принципу аналогов с учетом пола, породы, возраста, массы тела, степени зараженности (количеству яиц, личинок гельминтов в грамме фекалий).

Животные всех групп должны находиться в одних и тех же условиях кормления и содержания за 14 суток до и в течение опыта. Водой они обеспечиваются вволю. При титрации дозы животные должны находиться на стойловом содержании во избежание возможного заражения. Рацион составляют с учетом местных условий кормления, вида и возраста животных.

Против *Strongyloides spp.* и *Toxocara spp.* препараты испытывают на молодых животных.

Перед испытанием препаратов каждое животное обязательно метят двумя ушными бирками или татуировкой. Для разных групп целесообразно использовать метки разного цвета. Иногда используют ошейники с номерами, а для птиц кольца или алюминиевые пластинки, обертываемые вокруг ног.

В период опыта ежедневно учитывают клиническое состояние животных и регистрируют все изменения и применяемые средства для поддержания их здоровья.

После определения терапевтической дозы при индивидуальном назначении в расчете на 1 кг массы тела приступают к испытанию препарата путем групповой дачи с кормом или водой, как правило, в более высокой дозе, чем при индивидуальной даче, при этом лучше назначать препараты после 8–12-часового голодания и наблюдают за тем, чтобы лечебный корм полностью был съеден животными.

При проведении опытов по титрации терапевтической дозы необходимо знать химические свойства препарата, содержание действующего вещества и вспомогательных компонентов, входящих в состав лекарственной формы, а также веществ-контаминантов, образующихся при синтезе.

При испытании проб препаратов учитывают идентификационный номер, содержание ДВ, размер частиц, дату изготовления и условия хранения.

В отдельных случаях при изменении лекарственной формы, способа введения, концентрации или схемы применения проводится опыт по установлению эквивалентности (эффективности) антигельминтика в сравнении с базовым. Дополнительным критерием биоэквивалентности препарата служит определение его концентрации в крови или фармакокинетики.

На продолжительность опыта по испытанию препаратов влияет его назначение, т.е. с какой целью применяют препарат: терапевтической или профилактической. Антигельминтики для терапии животных применяют перорально (в форме суспензии, пасты, болюсов, с кормом или водой), парентерально (подкожно, внутримышечно, интравенно), местно (транздеально) в форме мази, роог оп, spot оп, спрея, пластыря. Продолжительность опытов при испытании этих препаратов обычно короткая и зависит от персистентности их действия.

Антигельминтики, назначаемые с профилактической целью, применяются, в основном, в форме болюсов или устройств замедленного, пролонгированного или пульсирующего действия, которые предотвращают заражение животных в пастбищный период и контаминацию пастбищ. Как правило, опыты по испытанию профилактических препаратов более продолжительны, чем терапевтических средств.

При испытании антигельминтиков используют «контрольный текст» и «критический тест».

«Контрольный тест» является наиболее надежным методом учета антигельминтной эффективности и рекомендуется для определения терапевтической дозы, а также в опыте по подтверждению этой дозы. В этом тесте эффективность антигельминтиков определяют путем сравнения результатов в группе леченых и нелеченых животных. Через определенный период времени животных вскрывают, обнаруженных паразитов идентифицируют и подсчитывают.

Интенсэффективность определяют по формуле

$$ИЭ = (K - L) / K \times 100,$$

где  $K$  – среднее геометрическое количество паразитов у животных контрольной группы;  $L$  – среднее геометрическое количество паразитов у животных (леченых) подопытной группы.

Использование среднего геометрического количества позволяет точно представить распределение популяции гельминтов внутри группы животных и дать более объективные показания степени эффективности препарата. По указанной формуле можно рассчитать эффективность на основе снижения яиц или личинок гельминтов в г фекалий.

В ряде случаев используют показатель экстенсэфективности (ЭЭ) – количество животных (% от числа леченых), полностью освобожденных от гельминтов.

«Критический тест» часто используют при испытании антигельминтиков на собаках, лошадях и свиньях, у которых гельминты выделяются в состоянии, позволяющем их идентифицировать. Эффективность препаратов в этом тесте определяют путем сравнения количества паразитов, выделенных с фекалиями после лечения животных, с количеством оставшихся гельминтов, обнаруженных при вскрытии. «Критический тест» не рекомендуется применять при испытании препаратов против нематод жвачных животных за исключением *Oesophagostomum spp.* и *Chabertia spp.*

При испытании препаратов против желудочно-кишечных нематод учитывают активность против взрослых, личиночных стадий и гипобиотических личинок. Как правило, испытания проводят на экспериментально инвазированных животных. Перед заражением их исследуют и в случае обнаружения инвазии дегельминтизируют препаратом широкого спектра действия (кроме ивермектинов) в два раза увеличенной дозе. Животных содержат в стойле в условиях, исключающих спонтанное заражение.

Дозы заражения животных инвазионными личинками нематод представлены в таблице 11.1. При заражении животных нематодами нескольких видов дозу заражения снижают на 29–50 %. опыты по определению эффективности препаратов против гипобиотических (задержавшихся в развитии) личинок остертагий, гемонхов, кооперий проводят на спонтанно инвазированных животных или при экспериментальном заражении личинками, подвергнутыми охлаждению (М. Eysker, 1981).

Для экспериментального заражения личинки нематод получают методом Бермана из фекалий животных или путем отмывания их из фекалий и используют для заражения в возрасте 7–10 сут, а личинки *S. papillosus* – не старше 1,5 сут. Суспензию личинок содержат при температуре 4–10 °С. Перед заражением определяют количество инвазионных личинок в мл суспензии. Тре-

буемое количество личинок дают животным из бутылки с водой или в желатиновых капсулах.

**11.1. Доза заражения жвачных животных при испытании антигельминтиков против нематод (тыс. экз. инваз. личинок/голову)**

Род нематод	Крупный рогатый скот	Овцы, козы
<i>Haemonchus</i>	5–10	2,5–4,0
<i>Ostertagia</i>	10–20	5–10
<i>Trichostrongylus</i>	10–15	3–6
<i>Cooperia</i>	10–15	3–6
<i>Nematodirus</i>	3–6	3–6
<i>Bunostomum</i>	1,0	1,0
<i>Oesophagostomum</i>	1–2,5	0,8–1,0
<i>Chabertia</i>	1,0	0,8
<i>Strongyloides</i>	200	20

Для оценки эффективности препаратов против разных стадий гельминтов необходимы знания сроков развития личинок 4 и 5-й стадий и имаго, что позволяет определить оптимальный срок введения препарата против личинок этих стадий и взрослых нематод (табл. 11.2).

Препарат задают животным в определенный день после заражения с учетом сроков развития паразитов. Препарат, проявивший антигельминтную активность против одного вида гельминтов, проверяют против других видов паразитов у этого и других видов животных, т. е. выясняют спектр противопаразитарного действия.

При спонтанном заражении перед опытом выявляют инвазированных животных, определяют количество яиц/личинок гельминтов в г фекалий, нумеруют, взвешивают, распределяют их на группы с учетом массы тела, возраста, пола, породы и степени зараженности. Задают препарат в мг/кг или мл/кг строго с учетом массы тела животных. Эффективность учитывают по результатам гельминтологических вскрытий через 4–7 сут после дегельминтизации.

После введения препарата в течение 4 ч и затем ежедневно проводят наблюдения за клиническим состоянием животных с целью выявления возможного побочного действия. При назначении препарата с кормом отмечают поедаемость кормолекарственной смеси.

## 11.2. Сроки линьки личинок и развития патентной стадии нематод (сут)

Нематоды	3-я линька	4-я линька	Взрослые
<i>Крупный рогатый скот</i>			
<i>Haemonchus placei</i>	1–5	12–14	26–28
<i>Ostertagia ostertagi</i>	3	10	18–23
<i>Trichostrongylus axei</i>	4–6	10–14	18–21
<i>Cooperia oncophora</i>	2	8	11–14
<i>Nematodirus spathiger</i>	>5	10–12	14–16
<i>Nematodirus helvetianus</i>	8	15	21–26
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	8	21–25	52–56
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	8–9	19	35–41
<i>Овцы, козы</i>			
<i>Haemonchus contortus</i>	1–5	9–11	18–21
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	3	7–9	17–21
<i>Trichostrongylus axei</i>	4–6	10–14	21
<i>Trichostrongylus colubriformis</i>	3	6–9	21
<i>Nematodirus spathiger</i>	<5	10–12	14–16
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	8	21–25	56
<i>Bunostomum trigonocephalum</i>	7–8	24–25	70
<i>Chabertia ovina</i>	3	>6	42–49
<i>Strongyloides papillosus</i>			>9

Интерес представляет действие препарата на яйца гельминтов. Для этого, полученные из маток самок или проб фекалий от подопытных и контрольных животных, культивируют в физиологическом растворе при температуре 25–28 °С и следят за развитием личинок в яйцах. По наличию или отсутствию развития делают заключение об овоцидности используемого антигельминтика.

Дозы заражения и сроки учета эффективности антигельминтиков на овцах, свиньях, лошадях, плотоядных и птице представлены в таблице 11.3. Доза заражения овец *D. filaria* составляет 1000–1500 личинок, *F. hepatica* – 100 адолескарпиев, *Paramphisto-*

*tum* spp. – 800–20000 метацеркариев на животное. Испытание препаратов при мониезиозе и дикроцелиозе проводят, как правило, на спонтанно инвазированных овцах. Убой животных и учет эффективности против взрослых гельминтов осуществляют при диктиокаулезе через 4–7 сут после введения препаратов, при фасциолезе – 14–21, дикроцелиозе – 14, парамфистомозе – 7, мониезиозе – 12 сут. Против преимагинальных гельминтов эффективность устанавливают с учетом продолжительности препатентного периода.

### 11.3. Дозы заражения и сроки учета эффективности препаратов

Вид гельминта	Доза заражения, экз./жив.	Продолжительность препатентного периода, сут	Учет эффективности через, сут
<i>Овцы</i>			
<i>Dictyocaulus filaria</i>	1000–1500*	28–30	4–7
<i>Fasciola hepatica</i>	100**	84–98	14–21
<i>Dicrocoelium dendriticum</i>	спонтанное заражение	45–98	14
<i>Paramphistomum</i> spp.	20000***	75	7
<i>Moniezia</i> spp.	спонтанное заражение	37–49	12
<i>Свиньи</i>			
<i>Ascaris suum</i>	600–800 <sup>x</sup>	45–75	10
<i>Oesophagostomum dentatum</i>	спонтанное заражение	32–43	7–10
<i>Trichocephalus suis</i>	100–150 <sup>x</sup>	40–45	10
<i>Metastrongylus</i> spp.	2500–5000 <sup>x</sup>	25–35	7–10

Вид гельминта	Доза заражения, экз./жив.	Продолжительность препатентного периода, сут	Учет эффективности через, сут
<i>Плотоядные</i>			
<i>Echinococcus granulosus</i>	1200–1500 протоскоплексов	60–90	5–7
<i>Toxocara canis</i>	спонтанное заражение	29	5–7
<i>Лошади</i>			
<i>P. equorum</i>	спонтанное заражение	60–75	7–10
<i>Oxiuria equi</i>	спонтанное заражение	21–28	4–5
<i>Anoplocephala spp.</i>	спонтанное заражение	30–45	7–10
<i>Птица</i>			
<i>Ascaridia galli</i>	300 <sup>*</sup>	28–56	5–7
<i>Geterakis gallinarum</i>	300 <sup>*</sup>	24–35	5–7
<i>Capillaria obsignata</i>	100–120 <sup>*</sup>	21	5–7
<i>Ganguleterakis dispar</i>	400–500 <sup>*</sup>	18–25	5–7
<i>Amidostomum anceris</i>	спонтанное заражение	17–22	6–8

Примечание: – личинки, \*\*\* – метациррии, \*\* – адолескаррии, \* – яйца.

Свиней заражают *A. suum*, как правило, в дозе 600–800, *T. suis* – 100–150 и *Metastrongylus spp.* – 2500–5000 инвазионных яиц. Убой свиней для учета эффективности антигельминтиков проводят через 7–10 сут после дегельминтизации. При эзофагостомозе препараты испытывают на спонтанно инвазированных свиньях.

Испытание препаратов на плотоядных проводят при спонтанной токсокарозной инвазии, а также при экспериментальном эхинококкозе.

Эффективность на лошадях учитывают при спонтанной инвазии, вызванной *P. equorum*, *O. equi*, *Anoplocephala spp.*, продолжительность препатентной стадии которых составляет соответственно 60–75; 21–28 и 30–45 сут.

Испытания препаратов на птице проводят, как правило, при экспериментальном аскаридозе, гетеракидозе, капилляриозе цыплят, гангулетеракидозе гусей и уток, спонтанном амидостомозе и дрепанидотениозе гусей и других гельминтозах. Цыплят заражают *A. galli* и *G. gallinarum* в дозе 300 яиц на голову, *C. obsignata* – 100–120 инвазионных яиц. Гусей заражают *G. dispar* в дозе 400–500 инвазионных яиц. При амидостомозе препараты испытывают на спонтанно инвазированных гусях.

Особый интерес представляет выяснение персистентности действия антигельминтиков против разных видов гельминтов. Схема опыта по определению персистентности действия антигельминтиков представлена в таблице 11.4. В опыт по типу «контрольный тест» подбирается 7 групп животных по 6 голов в каждой, из них две группы служат в качестве леченого и нелеченого контроля. С интервалом 7 сут животным шести групп вводят препарат в терапевтической дозе. Через 35 сут после начала опыта заражают животных, а спустя 58–60 сут проводят их убой и гельминтологическое вскрытие для учета эффективности.

В последние годы возникла проблема из-за недостаточной эффективности антигельминтиков в связи с развитием у гельминтов устойчивости к их действию. Резистентность гельминтов к препаратам определяют в опыте «контрольный тест» на 6 группах животных по 5–6 голов в каждой. Сравнивают эффективность испытуемого и коммерческого препаратов против резистентных и чувствительных штаммов нематод при наличии контрольных групп.

После установления терапевтической дозы препарата проводят опыт по подтверждению этой дозы на 3-х группах спонтанно инвазированных животных при наличии контрольной. Назначают его животным в ранее установленной терапевтической дозе и в 2 раза увеличенной. Эффективность против разных стадий гельминтов определяют на основании копроовоскопических исследований и гельминтологического вскрытия 2–3-х животных из группы.

Клинические опыты проводят в полевых условиях с целью выяснения безопасности применения препарата для здоровья и продуктивности животных.



#### 11.4. Рекомендуемая схема опыта по определению персистенности действия антигельминтиков

№ группы	Кол-во животных	Сутки			Персистенность действия, сут
		лечения	заражения	вскрытия	
1	6	1	35	58–60	35
2	6	7	35	58–60	28
3	6	14	35	58–60	21
4	6	21	35	58–60	14
5	6	28	35	58–60	7
6	6	н/л*	35	58–60	0
7	6	56	35	70	0

Примечание: \* – нелеченые.

Следующим этапом является испытание антигельминтиков в производственных условиях не менее чем на 200 животных. С этой целью подбирают хозяйство, где животные заражены гельминтами, против которых надо испытать препарат. До опыта обследуют 25 % используемого поголовья и по возможности убивают 1–3 крупных и 5–10 мелких животных для определения степени заражения и интенсивности инвазии. Препарат назначают в терапевтической дозе. Эффективность антигельминтика учитывают по типу «критический тест», т. е. путем определения зараженности животных до и после лечения.

Для подтверждения антигельминтных свойств, безопасности, удобства применения испытуемого препарата проводят комиссионное испытание с участием представителей государственных учреждений, ветеринарных институтов и практических ветспециалистов. Схема проведения комиссионных опытов в принципе та же, что и при определении эффективности антигельминтиков. Эффективность препарата в терапевтической дозе и другие его свойства проверяют на спонтанно или экспериментально зараженных животных с обязательным убоем и гельминтологическим вскрытием. Испытание проводят в период пика инвазии. Минимальное количество животных для проведения комиссионных испытаний должно составлять при оценке результатов методами прижизненной диагностики – крупного скота 300, верблюдов 50, лошадей 200, мелкого рогатого скота 500, свиней 150, собак и кошек 300, птицы 1000 голов, а при оценке результатов методом гельминтологического вскрытия каждая группа должна включать

по 5 голов крупного рогатого скота, собак, кошек, оленей, буйволов, лошадей, 10 голов мелкого рогатого скота, свиней, пушных зверей и 20 голов птицы. Результаты комиссионного испытания препарата протоколируются с внесением данных по эффективности и переносимости антигельминтика и заключения о ценности и перспективах испытанного препарата или о необходимости его доработки.

## **11.2. Количественный метод копрооволарвоскопии и подсчет количества яиц и личинок гельминтов в г фекалий**

Для оценки эффективности антигельминтиков целесообразно использовать количественные методы диагностики. Для этой цели Л.И. Мигачевой, Г.А. Котельниковым (1987) разработана специальная счетная камера для подсчета яиц и личинок гельминтов, ооцист кокцидий и инвазионных элементов возбудителей других паразитарных заболеваний. Указанная счетная камера входит в состав набора ДИАПАР, который также включает устройство для сбора личинок гельминтов, мелких нематод из фекалий («звездочка» В.Ф. Никитина), пробосборник для стандартизированного отбора проб фекалий, ситечко для фильтрования раствора, пластмассовые стаканчики, чашки Петри, гельминтологическую петлю, пипетки и препаровальные иглы.

**Использование набора.** Счетная камера и работа с ней.

а) Метод исследования объемной массы взвеси (используют при интенсивной инвазии).

Из общего объема перемешанной пробы фекалий берут 1 г массы и помещают в пластмассовый стаканчик, заливают небольшим количеством (5 мл) флотационных растворов поваренной соли плотностью 1,25 или аммиачной селитры плотностью 1,38, тщательно перемешивают пластмассовой палочкой и доводят до объема 30 мл. Взвесь фильтруют через металлическое ситечко в другой стаканчик и тщательно перемешивают. Затем быстро переносят пипеткой взвесь в одну из ячеек камеры (объемом 0,5 мл) и заполняют ее. Перед заполнением каждой последующей ячейки счетной камеры, смесь перемешивают.

Яйца, всплывая, размещаются на нижней поверхности верхней пластины. Подсчет яиц проводят под микроскопом типа МБС или МБИ (желательно с искусственным освещением). Для подсчета яиц в 1 г фекалий умножают число яиц, выявленных в одной ячейке, на коэффициент 60 (в расчете на объем 30 мл).

б) Метод исследования поверхностной пленки взвеси (применяют при слабой инвазии).

Из общей массы пробы фекалий берут 1 г и обрабатывают аналогично первому варианту, изложенному выше. Однако при этом в стаканчик после фильтрации доливают раствор до полного его объема и выдерживают 15–30 мин для флотации раствора. Затем металлической петлей снимают с поверхности взвеси 3–5 капель (одну из центра, остальные – из периферии), помещают в одну из ячеек нижней пластины камеры для подсчета, которую закрывают верхней пластиной и с помощью пипетки подслаивают флотационный раствор. При этом яйца поднимаются к нижней поверхности верхней пластины (через 1 мин). Далее счетную камеру переносят под микроскоп и подсчитывают все обнаруженные яйца и ооцисты в ячейке. После чего общее количество яиц делят на число капель в ячейке, а полученную величину умножают на расчетный коэффициент 38 (количество колец петель, помещающихся на поверхности взвеси в стаканчике). Полученный результат соответствует количеству яиц или ооцист в 1 г фекалий.

Использование устройств для сбора личинок мелких нематод из фекалий («звездочка»). Исследуемые образцы проб фекалий помещают в чашки Петри, устанавливают внутрь чашки «Звездочку», в лунку которой предварительно наливают воду, создающую оптимальные условия для переползания личинок в лунку (биологическая ориентация на влагу). Из лунки личинок вместе с водой выбирают посредством пипетки и помещают в счетную камеру, после чего производят диагностирование под микроскопом.

По окончании исследований все предметы набора промывают горячей водой с добавлением моющих средств.

### **11.3. Оптимальные сроки применения антигельминтиков при гельминтозах животных**

Эффективность оздоровительных мероприятий при паразитарных болезнях зависит не только от активности препаратов, но во многом и от сроков их применения.

По данным И.А.Архипова и др. (2006) оптимальные схемы применения антигельминтиков при диктиокаулезе молодняка крупного рогатого скота основаны на результатах изучения сроков заражения телят, персистентности действия антигельминтиков и продолжительности препатентного периода развития диктиокаул. Как показали наши исследования, в условиях средней

полосы России у телят впервые личинки диктиокаул обнаруживаются в фекалиях в 3-й декаде июня, т. е. через 8 недель после выгона на пастбище. Следовательно, первую дегельминтизацию телят рекомендуется проводить на 8-й неделе выпаса. О нецелесообразности более ранней дегельминтизации телят указывает отсутствие в их фекалиях личинок диктиокаул. Результаты наших исследований не согласуются с данными, полученными в Западной Европе, где дегельминтизируют телят первый раз на 3-й неделе выпаса. Разницу в сроках заражения животных можно объяснить слабой зараженностью пастбищ из-за низкой плотности поголовья животных на пастбище в нашей стране.

Учитывая то, что крупный рогатый скот с возрастом приобретает устойчивость к заражению *D. viviparus*, взрослое поголовье не дегельминтизируют, а молодняк второго года выпаса целесообразно обрабатывать перед выгоном на пастбище и затем через 8 недель после начала выпаса.

Важный интерес представляет вопрос, через какое время животные снова заражаются и начинают выделять с фекалиями личинки диктиокаул. Нами установлено, что эти сроки различны. После применения левамизола личинки диктиокаул обнаруживаются в фекалиях выпасаемых телят на 4-й, панакура и альбена – на 5-й, ивертина и ивермека – на 8-й неделе. Наиболее эффективным и рациональным является двукратное применение антигельминтиков на 8–16-неделях выпаса телят на пастбище, позволяющее предотвратить их заражение личинками диктиокаул.

Аналогичная схема и сроки дегельминтизации молодняка крупного рогатого скота приемлема и при стронгилятозах пищеварительного тракта.

Что касается других гельминтозов, то сроки дегельминтизации отличаются и зависят от сроков заражения животных, продолжительности маритогонии (развития взрослой стадии), сезонной динамики зараженности, погодных условий и применяемых препаратов.

При телязиозе профилактические дегельминтизации крупного рогатого скота, ранее находившегося на пастбище, проводят в период стойлового содержания или весной до начала лета мух с охватом всего поголовья хозяйств и частного сектора. При появлении клинических признаков (конец июня-июль) проводят срочно лечебные дегельминтизации.

При фасциолезе в случае острой формы (октябрь-ноябрь) целесообразно применять препараты фазинекс (триклабендазол) или ацемидофен. В связи с этим, а также учитывая то, что имею-

щиеся на ветеринарном рынке препараты эффективны в основном против взрослых фасциол, то клозантел, политрем, клозальбен, сантомектин и рафоксанид целесообразно применять через 2–3 мес после постановки животных на стойловое содержание.

При парамфистомозе можно применять битионол как при острой, так и хронической формах. Острую форму отмечают в августе–сентябре. Против взрослых парамфистом эффективен политрем в повышенной дозе в те же сроки, как и при фасциолезе.

При дикроцелиозе целесообразно применять политрем или панакур после достижения взрослой стадии, т.е. с ноября–декабря.

При мониезиозе согласно Инструкции по борьбе с гельминтозами (1999 г.) выпасаемых телят в неблагополучных хозяйствах дегельминтизируют 2 раза: первый раз – через 35–40 сут после выгона на пастбище и во второй раз – спустя 35–40 сут после первой, а молодняк второго года выпаса – 1-й раз через 35–40 сут после выгона на пастбище.

Для профилактики эхинококкоза крупного рогатого скота и человека необходимо дегельминтизировать собак празиквантелом (азиноксом, дронцитом) через каждые 30 сут летом и 45 сут зимой. Эти же сроки приемлемы для профилактики ценуроза овец, коз, телят и цистицеркоза тенуикольного.

При эзофагостомозе (узелки в стенках кишок) крупный рогатый скот дегельминтизируют весной перед выгоном на пастбище и осенью через 2–3 недели после постановки на стойловое содержание.

При стронгилоидозе телят подвергают копроскопическому обследованию с 13–15-дневного возраста и при выявлении зараженных животных дегельминтизируют нематодоцидами (фенбендазол, тетраимизол, албендазол или ивермектин).

Указанные схемы применения антигельминтиков приемлемы и для овец.

При гиподерматозе крупный рогатый скот обрабатывают 2 раза в сентябре–начале октября. Лечебные обработки проводят по показаниям при наличии желваков с личинками.

При криптоспоридиозе телят обрабатывают в возрасте 2–3 мес.

Применение препаратов в научно-обоснованные сроки позволяет предотвратить заражение животных паразитарными болезнями и тем самым избежать огромных потерь, причиняемых ими.

## 11.4. Экологическая оценка применения антигельминтиков и пути снижения экологического риска

В окружающую природу ежегодно попадает несколько тонн антигельминтиков как в форме метаболитов, так и самих препаратов. Препараты, выделяясь из организма животных, попадают во внешнюю среду с фекалиями или мочой и могут оказывать отрицательное влияние на энтомофауну навоза, тем самым нарушая экологическое равновесие в природе.

В литературе имеется большое количество работ, посвященных изучению влияния ивермектинов на окружающую среду. Антигельминтики из других групп соединений в этом плане практически не изучены.

По данным R.G. Nessel et al. (1983) использование ивермектинов для лечения животных значительного влияния на окружающую среду не оказывает.

Однако ряд других авторов (J.A. Miller et al., 1981; C.D. Schmidt, 1983; T.J. Ridsdill-Smith, 1988; R.A. Roncalli, 1989; K. Kruger, C.H. Scholts, 1995 и др.) после подкожного введения ивермектина животным в дозе 0,2 мг/кг отмечали, что в навозе задерживалось развитие мух-жигалок в течение 3–4 недель, проявляющееся полной гибелью личинок и ингибированием развития имаго.

Аналогичные данные получили О.М. Бонина, Е.А. Ефремова (1996) при испытании ивомека и цидектина.

При изучении токсического влияния макроциклических лактонов на развитие навозных жуков семейства *Scarabaeidae* после подкожного введения животным терапевтических доз препаратов отмечали отсутствие отрицательного воздействия на взрослых жуков, но наблюдали нарушение яйцепродукции имаго и гибель личиночных стадий (T.J. Ridsdill-Smith, 1988, 1993; R.A. Roncalli, 1989; L. Strong, R. Wall, 1994; K.G. Wardhaugh et al., 1993; О.М. Бонина, Е.А. Ефремова, 1996 и др.).

По данным R. Wall, L. Strong (1987), Ф.А. Волкова (1993) ивермектины при применении в терапевтической и три раза увеличенной дозах не оказывают отрицательного влияния на выживаемость и количество дождевых червей.

Д.Н. Шемяковым (1999) изучено влияние тетраксихола на развитие копрофагов, в частности, жуков-навозников. Тетраксихол в терапевтической (0,2 г/кг) и три раза увеличенной (0,6 г/кг)

дозах, выделяясь с фекалиями дегельминтизированных животных, не оказывал явно выраженного отрицательного влияния на имаго и личинок жуков-копробионтов.

Так, количество имаго жуков в фекальных лепешках (закладка через одни сутки после дачи тетраксихола) контрольной группы на 3-и сутки отбора проб с пастбища составило  $38,6 \pm 8,2$  экз. в  $\frac{1}{4}$  лепешки, а в пробах фекалий коров, получавших тетраксихол, соответственно,  $39,2 \pm 11,4$  и  $38,2 \pm 12,8$  экз. в  $\frac{1}{4}$  лепешки.

В последующие дни отбора проб с пастбища количество имаго жуков уменьшалось во всех группах, включая контрольную, а на 28-е сутки взрослых жуков не находили. Аналогичная картина отмечалась и в фекальных лепешках, закладку которых на пастбище проводили на 3 и 5-е сутки после дачи тетраксихола.

Отрицательного влияния на личинок жуков-копробионтов также проследить не удалось. Количество их в  $\frac{1}{4}$  лепешки на 3-и сутки отбора проб с пастбища от животных, леченных тетраксихолом в дозе 0,2 и 0,6 г/кг (закладка через сутки после дачи тетраксихола), составило соответственно  $5,6 \pm 2,2$  и  $5,2 \pm 2,4$  экз., а в лепешках от коров контрольной группы —  $5,0 \pm 2,8$  экз. В последующие дни отбора проб количество личинок жуков возросло в фекальных лепешках от животных всех групп.

Нами также не было обнаружено заметного влияния тетраксихола на видовой состав имаго жуков-копробионтов. Из фекальных лепешек всех групп было выделено жуков 6 видов сем. *Scarabaeidae*, 6 видов сем. *Hydrophilidae* и 3 вида из сем. *Histeridae* (табл. 11.5).

Наиболее многочисленными видами в фекальных лепешках всех групп были *Aphodius erraticus* и *A. haemorrhoidalis* сем. *Scarabaeidae* и виды *Criptonleptum minutum* и *Cercyon quisquilius* сем. *Hydrophilidae*.

Таким образом, тетраксихол, заданный крупному рогатому скоту в терапевтической (0,2 г/кг) и три раза увеличенной (0,6 г/кг) дозах, в период максимального выделения с фекалиями не оказывает отрицательного воздействия на количественный и качественный состав имаго жуков-копробионтов.

Тетраксихол в период максимального выделения с фекалиями не оказывает достоверно ингибирующего действия на количество и развитие личинок жуков-копробионтов и его можно считать экологически безопасным препаратом.

11.5. Видовой состав имаго жуков-копробионтов, выделенных из фекальных лепешек крупного рогатого скота после обработки тетрациклом

№ группы	Препарат, доза	Сем. Scarabaeidae	Сем. Hydrophilidae	Сем. Histeridae
1	Тетрацикхол, 0,2 г/кг	<i>Aphodius fossor</i> <i>A. fimetarius</i> <i>A. haemorrhoidalis</i> <i>A. erraticus</i> <i>A. lividus</i> <i>Caccobius schreberi</i>	<i>Cryptoleurum minutum</i> <i>Cercyon quisquilius</i> <i>C. haemorrhoidalis</i> <i>Sphaeridium scarabaeoides</i>	<i>Hister ventralis</i> <i>H. stercorarius</i>
2	Тетрацикхол, 0,6 г/кг	<i>A. fossor</i> <i>A. fimetarius</i> <i>A. haemorrhoidalis</i> <i>A. erraticus</i> <i>A. lividus</i>	<i>C. minutum</i> <i>C. quisquilius</i> <i>C. haemorrhoidalis</i> <i>C. bifenestratus</i> <i>S. scarabaeoides</i>	<i>H. ventralis</i>
3	Контроль	<i>A. fossor</i> <i>A. fimetarius</i> <i>A. haemorrhoidalis</i> <i>A. erraticus</i> <i>A. lividus</i>	<i>C. minutum</i> <i>C. quisquilius</i> <i>C. haemorrhoidalis</i> <i>C. analis</i>	<i>H. ventralis</i> <i>H. quadrinotatus</i>



Большинство антигельминтиков выделяется из организма леченых животных с фекалиями и мочой в неизмененном виде или в форме метаболитов. Испражнения животных, содержащие остаточные количества антигельминтиков, попадают на пастбище, а затем с атмосферными осадками в почву и воду, степень загрязнения которых зависит от химических и физических свойств препаратов, их стабильности. Как правило, водорастворимые препараты быстро попадают в почву, а затем в воду. В связи с этим, необходимо определить продолжительность выделения препаратов или их метаболитов с фекалиями и мочой, используя для этого количественные методы обнаружения. В период выделения препарата с фекалиями или мочой животных целесообразно переводить на стойловое содержание, а собранный от этих животных навоз использовать после полного распада препарата. Определяют продолжительность распада препаратов в фекалиях и почве в разное время года. О токсичности воздействия препаратов на почвенные микроорганизмы можно судить по накоплению  $\text{CO}_2$  в почве и превращению ионов аммония в нитриты и нитраты.

Необходимо учитывать параметры токсичности препаратов на дождевых червей, скарабеев и других жуков-копрофагов и личинок насекомых, встречающихся в навозе, а также гидробионтов (дафний, циклопов и др.), скорость деградации фекальных масс на пастбище и уровень содержания препаратов в почве выгулов и пастбищ, где содержались леченые животные.

Для снижения экологического риска при применении антигельминтиков целесообразно ограничить их применение для сельскохозяйственных животных, используя их только по показаниям на инвазированных животных после предварительных гельминтоларвоовоскопических исследований.

С целью предотвращения возможного попадания выделяемых из организма животных антигельминтиков или их метаболитов с молоком целесообразно лактирующих инвазированных коров, кобыл, коз дегельминтизировать в сухостойный период. В случае вынужденного проведения лечебных дегельминтизаций применять антигельминтики желательно поэтапно с тем, чтобы в молоке, поступающем от обработанных животных после слияния с молоком нелеченых животных, не превышался допустимый уровень остаточных количеств антигельминтиков.

При внедрении антигельминтиков в ветеринарную практику необходимо изучить их влияние не только на организм животных, но и на внешнюю среду, а также установить сроки выведения препарата из организма для определения сроков убоя животных и возможного использования мяса, молока и других продук-

тов для питания человека. В связи с этим в последние годы для каждого антигельминтика разрабатываются сроки ожидания после лечения, что позволяет безопасно использовать продукты, полученные от леченых животных. Сроки ожидания для использования в пищу молока и мяса после лечения крупного рогатого скота составили, соответственно, панакуром 3 и 7, нилвермом 3 и 8, фасковермом 28 и 28, ринталом 3 и 7, занилом 2 и 14 сут. Убой животных и использование мяса после дачи ацемидофена, дисалана и фенасала разрешается, соответственно, через 7, 28 и 15 сут. Отдельные препараты (ивомек, дисалан, валбазен) запрещается применять лактирующим коровам.

Разработка препаратов с антигельминтным действием, способных быстро выделяться из организма или быстро распадаться, не представляя экологической безопасности, и создание нехимических средств борьбы с гельминтозами животных позволят значительно снизить отрицательное воздействие на окружающую среду.

Нами (И.А. Архипов и др., 1998) проведен анализ применения широко используемого в ветеринарии препарата политрема с точки зрения экологического воздействия. Исследования фармакокинетики показали, что политрем выделяется из организма животных, в основном, с фекалиями. Большая часть препарата выделяется из организма овец и крупного рогатого скота в течение 15 сут. Для политрема установлен максимально допустимый уровень (МДУ) содержания в мясе, равный 67 мг/чел./сут. Указанный показатель используется в случае вынужденного убоя животных в период срока ожидания. Отмечено, что препарат не оказывает существенного влияния на численность и развитие личинок мух, скарабеев и других насекомых – обитателей навоза. Не отмечено значительной разницы в сроках разложения фекальных «лепешек» на пастбище от коров, леченных политремом и коров, не получавших препарат. Однако для уменьшения экологического риска при применении трематодоцидов целесообразно ограничить их применение на сельскохозяйственных животных, используя их только по показаниям после предварительных копроовоскопических исследований.

С целью предотвращения возможного попадания выделяемых из организма животных трематодоцидов во внешнюю среду или их метаболитов с молоком целесообразно инвазированных коров, кобыл, коз дегельминтизировать в сухостойный период зимой.

## 11.5. Побочные действия антигельминтиков и способы их предотвращения

При применении антигельминтиков нередко возникают осложнения или негативное влияние на организм животных как вследствие нарушений порядка их применения, так и по ряду других причин (низкий химиотерапевтический индекс, наличие эмбриотропных свойств, местное действие и др.) (И.А. Архипов, 1999).

В настоящее время широко используются в ветеринарной практике антигельминтики: политрем, албендазол, фенбендазол, битионол, левамизол, оксиклозанид, дисалан и др., а также эн-дэктоциды: клосантел, ивомек, дектомакс, баймек, ивермек, ивертин и др.

Наиболее частой причиной токсикозов у животных является передозирование препаратов. Так, к примеру, в декабре 1998 г. в одном из регионов страны пало свыше 60 свиней и вынужденно убито более 100 свиней по причине отравления албендазолом при его передозировании. Указанное можно было бы избежать при точном дозировании препарата с учетом массы тела животных и правильном смешивании с кормом при групповом применении. Несмотря на высокий химио-терапевтический индекс, этот препарат не рекомендуется применять групповым методом вследствие наличия у него эмбриотропных свойств. По этой причине препарат не применяется животным в период беременности и, особенно, в период первой трети беременности. Для предотвращения эмбриотропных свойств в ВИГИСе создана лекарственная форма, не обладающая этим побочным действием.

Клосантел (фасковерм, роленол, сантел), успешно применяемый при фасциолезе, эстрозе и гиподерматозе, вызывает болезненность и тремор после введения. По этой причине клосантел рекомендуют вводить в несколько мест. Избежать этого побочного действия возможно также путем применения перорально в форме раствора или болусов или создания новой лекарственной формы клосантела для инъекций с другими компонентами, не вызывающими раздражение и болезненность.

Тетрамизол имеет низкий химиотерапевтический индекс (1,5–2,0) и с целью избежания возможных токсикозов его рекомендуют применять только индивидуально и строго с учетом массы тела. Особенно осторожно применяют препарат свиноматкам и крупному рогатому скоту массой свыше 250 кг.

Еще более токсичен левамизол, вызывающий даже в терапевтической дозе саливацию, угнетение. Плохо переносят препарат плотоядные. Препарат высокоэффективен и требует дора-

ботки в плане снижения токсических свойств при сохранении нематодоцидного действия.

Битионол, являясь эффективным препаратом при парамфистомозе, фасциолезе, мониезиозе жвачных и цестодозах птиц, может вызывать диарею у животных. В ВИГИСе создана лекарственная форма препарата под названием платенол, после дачи которого диарею не наблюдают.

При нарушении правил применения политрема, особенно при кормлении в период дегельминтизации недоброкачественными, легко бродящими кормами или кормами низкого качества, у отдельных животных (коров) возможно проявление атонии в течение 1–2 сут после дегельминтизации. Для предотвращения этого явления рекомендуется использовать жженую магнезию в дозе 15–20 г на голову, бикарбонат натрия в количестве 150 г на корову или селенит натрия в дозе 0,1 мг/кг.

При применении ивомека, баймека, фармацина, ивергена, рустомектина или других авермектинов у отдельных животных возможно кратковременное проявление местной реакции, выражающееся в болезненности при введении и появлении припухлости у 20–30 % крупного рогатого скота, которая через 2–3 сут самопроизвольно исчезает.

Указанное явление не отмечают после применения дектомакса, что обусловлено наличием в лекарственной форме кунжутного масла, а также после применения ивермека.

Ивомек и другие эндэктоциды макроциклического ряда не рекомендуется применять собакам во избежание осложнений, особенно, у собак пород колли и шепферд. Эти препараты можно применять с профилактической целью при диروفиларии собак в дозе 0,03–0,05 мг/кг с месячным интервалом в период активности промежуточных хозяев – комаров. Макроциклические лактоны можно успешно применять местно в форме мазей для лечения отодектоза собак.

При длительном применении антигельминтиков возможно создание штаммов гельминтов, устойчивых к их действию. Это явление проявляется снижением эффективности препарата. Причиной является длительное применение противопаразитарных препаратов и, особенно, в заниженной дозе, что стимулирует быстрое создание резистентных штаммов нематод, так как препарат в небольшой дозе не обладает полным эффектом. Популяция гельминтов в организме животных после нескольких обработок оказывается устойчивой к действию терапевтических доз этого препарата или другого препарата с аналогичным механизмом действия. Для предотвращения развития резистентных штаммов

целесообразно проводить смену антигельминтиков при проведении дегельминтизаций животных и не допускать преднамеренного снижения терапевтических доз.

Антигельминтики и эндектоциды, разработанные в последние годы, в микродозах обладают высоким противопаразитарным действием. Однако даже в микродозах они могут оказать токсическое влияние на организм животных. В связи с этим наряду с разработкой новых высокоэффективных препаратов широкого спектра действия в настоящее время перспективными являются работы по снижению токсических свойств ряда антигельминтиков (левамизола, тетрализола) при сохранении антигельминтной активности, созданию лекарственных форм препаратов (класантел, ивермектин) в виде инъекционных растворов, не обладающих местным и раздражающим действием, созданию лекарственных форм антигельминтиков для лактирующих животных, быстро выделяющихся из организма, расширению спектра действия антигельминтиков и созданию препаратов комбинированного действия, а также повышению овоцидного действия антигельминтиков, применяемых в пастбищный период.

## **11.6. Лекарственные формы и способы применения противопаразитарных средств для животных**

Основным методом борьбы с паразитарными заболеваниями животных является применение химиотерапевтических средств: антигельминтиков, инсекто-акарицидов и антипротозойных препаратов. На эффективность препаратов оказывают влияние различные факторы, а именно, лекарственная форма, путь введения, метод применения и другие факторы, которые могут отличаться при применении на разных видах животных. Противопаразитарные препараты, предназначенные для лечения животных, вводят перорально (суспензии, паста, гель, гранулят, порошок, болюсы, таблетки, лечебный корм и с водой, лечебные кормовые брикеты, солевые брикеты, лизунцы), интратруминально (инъекция через брюшную стенку), парентерально (подкожные и внутримышечные инъекции), наочно (рооf on, spot on, аэрозоли, кожные пластыри, купка в ваннах). С профилактической целью противопаразитарные средства (антигельминтики) применяются в форме кормо-лечебных брикетов в пастбищный период для жвачных животных, болюсов пролонгированного пульсирующего действия с антигельминтиками (морантел, ивермектин, нилверм). Они вводятся в рубец молодяку крупного рогатого скота перед выгоном их на пастбище и предотвращают заражение животных стронги-

лятами в пастбищный сезон. Однако этот метод не нашел широкого применения в ветеринарной практике из-за быстрого развития резистентных штаммов стронгилят.

Для профилактики дирофиляриоза широко применяются авермектины в форме инъекционного раствора, таблеток или пасты, летом с месячным интервалом.

Большинство методов применения противопаразитарных препаратов обусловлено видом животных и системой ведения животноводства. Так, на крупном рогатом скоте препараты применяют в основном в форме инъекционных растворов, перорально в форме суспензий, порошка, наочно или с кормом. Овцам и козам назначают препараты перорально в форме суспензий, таблеток, с кормом или водой, подкожно, внутримышечно и купка в растворах акарицидов. Лошадям назначают противопаразитарные средства в форме пасты, с кормом или водой. Свиной и птицу при интенсивном содержании подвергают лечению антигельминтиками, антипротозойными препаратами с кормом или водой. Диких животных обрабатывают путем дачи препаратов с кормом, с соевыми и мелассовыми брикетами и лизунцами. Для собак и кошек применяют противопаразитарные препараты в форме таблеток, суспензий, аэрозолей, шампуней, мази, ошейников и других форм. Рыбу обрабатывают против паразитов путем дачи препаратов с кормом, погружения в раствор, или купания в ванне, промывания струей в зависимости от технологии содержания рыбы.

Метод применения зависит от вида препарата, его химиотерапевтического индекса и физико-химических свойств. Препараты, имеющие химиотерапевтический индекс ниже 5, применяются индивидуально строго с учетом массы тела животных. Безопасные препараты могут применяться как индивидуально, так и групповым методом.

Применяемые трематодоциды – фазинекс, оксиклозанид, би-тионол, рафоксанид рекомендуется назначать перорально в форме суспензии. Отечественный препарат политрем применяется с кормом как индивидуально, так и групповым методом. Клозантел и дисалар вводятся внутримышечно (табл. 11.6).

При цестодозах овец, коз, крупного рогатого скота, лошадей, собак и кошек применяется фенасал перорально в форме порошка, пасты или таблеток. Празиквантел чаще применяют на собаках и кошках в форме таблеток и в комбинации с нематодоцидными препаратами.

Фенбендазол, фебантел, пирантел, албендазол используют при нематодозах животных перорально в форме гранулята, таблеток и суспензии. Левамизол рекомендуется применять крупно-

му рогатому скоту внутримышечно и накожно. Ивермектин, обладающий широким спектром действия, применяется крупному рогатому скоту подкожно, внутримышечно, накожно, лошадям – в форме пасты, свиньям – внутримышечно и в форме премикса, собакам – подкожно, перорально. Эприномектин и селамектин рекомендуются накожно (табл. 11.7).

Лучший эффект инсекто-акарицидов достигается при их применении в форме аэрозолей, дустов, купочных ванн. Они могут применяться часто в форме ушных бирок, ошейников и шампуней (табл. 11.8). При эймериозах используются препараты с кормом и, как правило, многократно (табл. 11.9).

Таким образом, методы применения различных противопаразитарных препаратов на разных видах животных при трематодозах, цестодозах, нематодозах, арахно-энтомозах и эймериозе животных значительно отличаются (И.А. Архипов, 2005).

### 11.6. Способы применения антигельминтиков

Препарат	Вид животных			
	лошадь	КРС	собаки	кошки
<i>Трематодоциды</i>				
Политрем		перорально с кормом (порошок)	перорально	перорально
Клозантел		в/м, перорально, таблетки		
Дисалар		в/м		
Фазинекс		перорально (суспензия)		
Битионол		перорально (порошок)		
Оксиклозанид		перорально (суспензия)		
<i>Цестодоциды</i>				
Празиквантел	перорально		перорально, таблетки	перорально, таблетки
Фенасал	перорально (порошок)	перорально (порошок)	перорально, таблетки	перорально, таблетки

### 11.7. Способы применения нематодоцидов

Препарат	Вид животных				
	лошади	КРС	свиньи	собаки	кошки
Фенбендазол	перорально (гранулят)	перорально (гранулят, порошок, таблетки)	перорально с кормом	перорально (таблетки)	перорально (таблетки)
Фебантел	перорально (гранулят, паста, суспензия)	перорально (гранулят, суспензия)	перорально с кормом	перорально (таблетки)	перорально (таблетки)
Пирантел	перорально (гранулят)	перорально (гранулят, суспензия)	перорально (гранулят)	перорально (таблетки, сусп., пастила)	перорально (таблетки, суспензия, пастила)
Левамизол		в/м, накожно	в/м, раствор		
Албендазол		перорально (порошок, суспензия)	перорально (порошок)	перорально (суспензия, таблетки)	перорально (суспензия, таблетки)



Препарат	Вид животных				
	лошади	КРС	свины	собаки	кошки
Ивермектин	перорально (паста)	п/к (раствор), накожно (рас- твор), перо- рально (паста, болюсы)	в/м (раствор), перорально (премикс)	п/к (раствор), пе- рорально (таблетки, пастила)	перорально (таблетки, пастила)
Эприн- мектин		накожно (раствор)			
Дорамектин		п/к, в/м (раствор)	в/м раствор		
Моксидектин	перорально (гель)	п/к, накожно (раствор)			
Селамектин				накожно (раствор)	накожно (раствор)

### 11.8. Способы применения инсектоакарицидов

Препарат	Показания	Вид животных			
		свинья	лошадь	КРС	собака кошка
Перметрин	инсектицид			ушные бирки, накожно-дусты	ошейник, шампунь, спрей
Фенвалерат (эктрин)	блохи, клещи			ушные бирки	аэрозоль
Дихлорфос, ДДВП	вши, блохи				ошейник
Фентион (тигувон)	вши, мухи, лич. Нуро-delta			20% раствор накожно	накожно
Тетрахлор-винофос	мухи, вши, клещи	в/м	перорально	дусть, эмульсия	
Ивермектины	личинки оводов, эктопаразиты	в/м	перорально	накожно, в/м, в/к, п/к	п/к

## 11.9. Способы применения антипротозойных препаратов

Препарат	Показания	Вид животных				
		лошади	жвачные	собаки	птицы	кролики
Ампролиум	<i>Eimeria spp.</i>		перорально 9,6% сусп. 10×5 мг/кг	перорально- но, 300× 55 мг/кг	20% порошок с водой 10×5мг/кг	
Декоквинат (декокс, квинолин)	— <sup>2)</sup> —		с кормом 0,5×28 мг/кг		с кормом 0,5×28 мг/кг	
Лазолоцид	— <sup>2)</sup> —		ягнтятам перорально 1,0×28 мг/кг		с кормом 1×28 мг/кг	
Моненсин	— <sup>2)</sup> —		с кормом 100–360×28 (10–30 г/т)			
Сульфадиметоксин	<i>Isospora spp.</i>			суспензия 27×4 мг/кг		

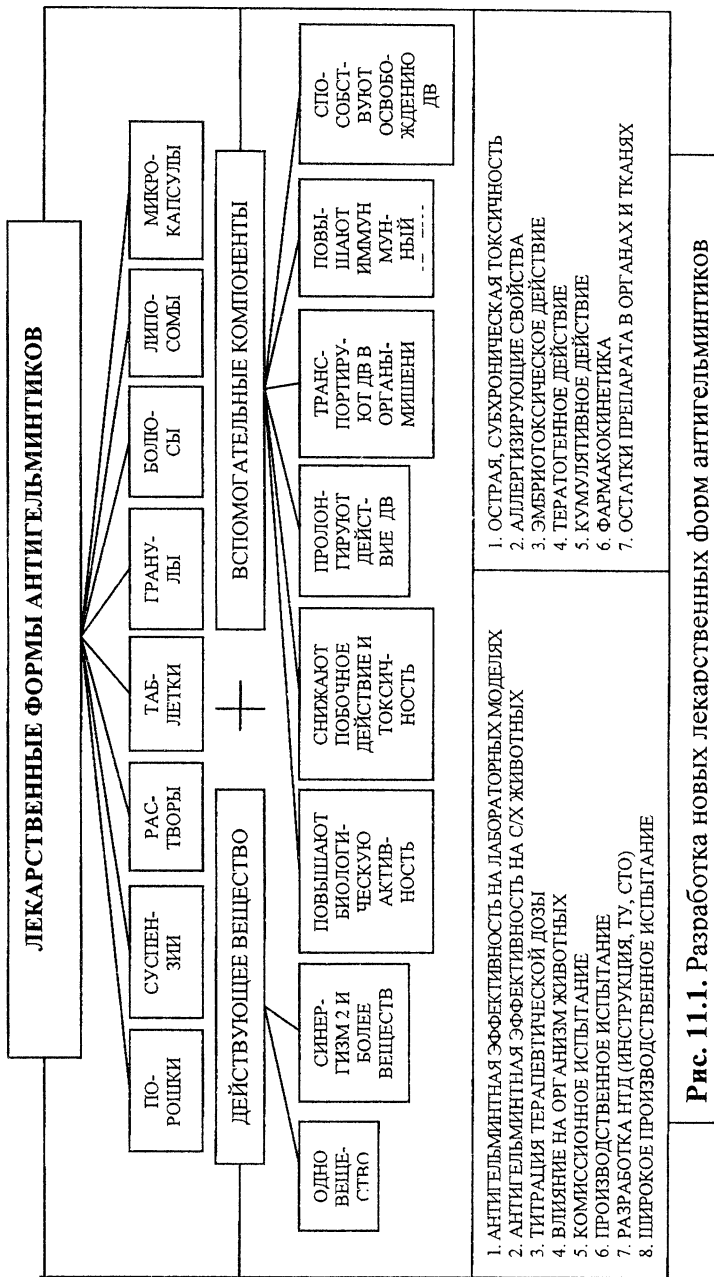
Продолжение

Препарат	Показания	Вид животных				
		лошади	жвачные	собаки	птицы	кролики
Сульфа- метазин	<i>Eimeria spp.</i>		с кормом 65×4 мг/кг			
Сульфа- квиносалин	—”—		с водой 13×2—5 мг/кг			
Метронида- зол	<i>Trichomonas,</i> <i>Giardia,</i> <i>Entamoeba,</i> <i>Balanitidium</i>	с кормом 5 мг/кг	с кормом 75×3 мг/кг	30—115×5 мг/кг и кошкам 10—25×5 мг/кг	0,025 % с водой	0,025 % с водой

## 11.7. Пути повышения эффективности и безопасности применения антигельминтиков

Наряду с разработкой новых препаратов, важным является усовершенствование уже существующих антигельминтиков и создание новых лекарственных форм, обладающих более высокой эффективностью, низкой токсичностью и более широким спектром действия. Для этой цели используют различные химические, физические, механические, технологические методы и приемы, включающие внесение поверхностно-активных и вспомогательных веществ, стабилизаторов и полимеров, создание микрокапсул, антигельминтных устройств (болусов пролонгированного действия), липосомных форм и др. (рис. 11.1).

В ВИГИСе была создана новая лекарственная форма гексахлорпарахлорола – гексихол за счет измельчения частиц препарата и внесения гидрофобизирующей жидкости. Это позволило на 30% снизить терапевтическую дозу препарата. Далее эта лекарственная форма была усовершенствована и создан политрем путем внесения в технологический процесс сульфоната натрия, что позволило расширить спектр действия препарата (фасциолы, дикроцелии, парамфистомы и описторхи), а также уменьшить терапевтическую дозу с 0,3 до 0,2 г/кг для крупного рогатого скота при фасциолезе и с 0,2 до 0,14 г/кг для овец. Доза препарата при дикроцелиозе овец была снижена с 0,4 до 0,3 г/кг. Таким образом, политрем в более низкой дозе проявил эффективность не только против фасциол, но и дикроцелий и парамфистом, не обладая выраженным побочным действием (Т.П. Веселова и др., 1987). В лекарственной форме куприхол усилено действие основного вещества (5,4-дихлорметилбензола) против дикроцелий за счет внесения микроколичеств вспомогательного вещества (фталцианина меди). В дальнейшем создан препарат тетраксихол комплексного действия, эффективный против трематод и цестод. Тетраксихол показал высокий эффект против фасциол, парамфистом в дозе 0,2, против мониезий – в дозе 0,3 г/кг.



Большая работа проведена по созданию новых лекарственных форм на основе фенасала с использованием различных полимеров и других добавок. Создано несколько лекарственных форм фенасала, которые более эффективны в сравнении с препаратом в чистом виде. Терапевтическая доза при этом снижена в 2-4 раза, что дало возможность обработать большее количество овец при мониезиозе. Доза фенасала со 100 мг/кг снижена в лекарственных формах феналидона до 50 (П.П. Диденко, 1986), фенапега – до 15, ликвофена и фенсудека – до 30 мг/кг (А.Н. Авдиденко, 1992; Л.Е. Верета и др., 1989). Снижение терапевтических доз ликвофена, дексуфена и фенапега до 30–15 мг/кг по ДВ достигается за счет включения в эти лекарственные формы добавок, повышающих биодоступность и активность фенасала. Указанные препараты можно применять как индивидуально, так и групповым методом с кормом.

Применение новых лекарственных форм фенасала оправдано экономически и экологически, так как значительно снижается терапевтическая доза действующего вещества и следовательно меньше загрязняются продукты питания. Так, после введения ликвофена фенасал не обнаруживают в организме овец через 6 сут, а при применении фенасала его отсутствие в крови овец отмечено через 15 сут.

При создании новых лекарственных форм большое значение отводится величине частиц и микронизации препарата. На этой основе разработана для лечения ботриоцефалеза рыб лекарственная форма фенасала – активированный фенасал, который значительно эффективней, чем фенасал. Дальнейшая целенаправленная работа позволила создать более совершенную лекарственную форму фенасала – микросал (Д.П. Скачков и др., 1990).

При применении некоторых антигельминтиков отмечают побочные действия на организм животных. Так, например, после дачи битионола у крупного рогатого скота и овец проявляется диарея. С целью устранения этого создана новая лекарственная форма препарата под названием платенол с содержанием 20 % битионола. Платенол показал эффективность против парамфистом крупного рогатого скота в дозе более низкой (50 мг/кг), чем битионол (75 мг/кг) на 30 %. Одновременно с повышением антигельминтной эффективности удалось устранить его побочное действие (М.Б. Мусаев, 1991).

Важное значение имеет форма, в какой выпускается антигельминтик, а также удобство его применения. Нафтамон, используемый в ветеринарии, обладает узким спектром антигельминтного действия и, причем, только в больших дозах (500 мг/кг)

и имеет горький вкус, что затрудняло его использование. Создание микрокапсулированной формы нафтамона на полимерной основе позволило снизить в 2 раза терапевтическую дозу препарата (240 мг/кг по ДВ) против стронгилят пищеварительного тракта, расширить спектр антигельминтного действия, включая все виды стронгилят пищеварительного тракта, а также предотвратить горький вкус нафтамона и повысить продолжительность антигельминтного действия и снизить токсичность. Это позволило рекомендовать нафтамон микрокапсулированный для группового применения с кормом при стронгилятозах пищеварительного тракта овец и крупного рогатого скота (С.В. Березкина, 1989).

При разработке лекарственных форм антигельминтиков имеет значение совместимость действующего и вспомогательного веществ. Так, добавление к нафтамону 3 % аэросила усилило его эффективность и способствовало созданию стойкой суспензии (С.В. Березкина, 1992).

Примером удачного сочетания действующего и вспомогательного веществ является лекарственная форма фенасала – феналидон, в которой доза ДВ значительно снижена, а суспензия характеризуется стойкостью (П.П. Диденко, 1986).

Вспомогательные вещества в лекарственных формах должны повышать биологическую доступность действующих субстанций за счет комплексообразования, молекулярных реакций, интерференции и других факторов. Поэтому применение любого вспомогательного компонента – это сугубо индивидуально и в каждом случае требует проведения специального изучения процессов всасывания, элиминации и эффективности антигельминтика (С.В. Березкина, 1992).

Как известно, в организме животных антигельминтики в основном метаболизируются под влиянием ферментов или других факторов (фенбендазол, мебендазол, албендазол), либо могут выделяться из организма в неизмененном виде (гексихол, политрем и др.). Метаболизм антигельминтных препаратов зависит как от вида животных, так и от возраста, кормления, физиологического состояния, пути введения и др.

Лучше всасываются в пищеварительном тракте антигельминтики с более мелкими частицами. Способствуют всасыванию высокая концентрация и растворимость в липидах. Дача политрема крупному рогатому скоту до утреннего кормления способствует повышению на 20–30 % эффективности против трематод (М.Б. Мусаев, 1991).

Большинство антигельминтиков из класса бензимидазолов (БМК, албендазол, мебендазол, оксфендазол и др.) в повышенных



дозах обладают эмбриотропными свойствами, что ограничивает их применение. В связи с этим в ВИГИСе разработаны лекарственные формы БМК и албендазола, не обладающие эмбриотоксическими и тератогенными свойствами. Сочетание БМК с антитератогенными веществами позволило не только значительно снизить эмбриотропные свойства препарата, но и повысить антигельминтную активность и тем самым снизить терапевтическую дозу со 100 мг/кг до 50 мг/кг (В.Н. Скира, 1986). В качестве антитератогенных субстанций могут быть использованы соли тяжелых металлов, аминокислоты и другие вещества. Аналогичным образом разработаны лекарственные формы албендазола, не обладающие эмбриотропными свойствами и которые при испытании нами при стронгилятозах пищеварительного тракта овец оказались более эффективными. Это позволило снизить терапевтическую дозу албендазола с 5,0 до 3,0 мг/кг.

Известно, что жвачные животные заражаются в основном в пастбищный период. В связи с этим в ВИГИСе разработаны специальные антигельминтные устройства (болюсы пролонгированного действия), предотвращающие заражение животных в течение 3–4 мес, т. е. почти в течение всего пастбищного периода. В качестве антигельминтика использовали тивидин или нилверм, а полимерным носителем для создания матричной диффузионной системы контролируемого выделения действующего вещества послужили полимер-носители. Опыты на выпасаемых бычках, которым в рубец вводили эти болюсы с нилвермом, показали их высокую эффективность в снижении инвазированности животных и повышении прироста массы тела за 4-месячный период на 10–15 кг. Несмотря на высокую себестоимость их производства болюсы пролонгированного действия с нилвермом при использовании при стронгилятозах молодняка крупного рогатого скота экономически оправданы, так как позволяют получить дополнительный прирост массы тела, превышающий по цене 5–10 раз стоимость этих болюсов (М.Я. Бочаров, 1990).

Ежегодно сотни тонн лекарственных препаратов используются для лечения животных, которые выделяясь из организма, загрязняют окружающую среду. В связи с этим разработка биополимерной технологии создания лекарственных форм, в том числе антигельминтиков, позволит значительно повысить эффективность, снизить их терапевтическую дозу и тем самым уменьшить объем применения и степень загрязнения окружающей среды химическими лекарственными препаратами (И.А. Архипов, 2001).

Технология создания биополимерных препаратов включает реакцию полимеризации за счет взаимодействия гидроксильных

групп и молекул препарата с функциональными группами полимера. Реакция полимеризации, основанная на образовании мицеллы, т. е. комплекса антигельминтика и полимера, способствует повышению дисперсности, растворимости, полиморфности, пролонгации действующего вещества и, в конечном итоге, повышению эффективности препарата и снижению в несколько раз терапевтических доз антигельминтика. Кроме того, полимерные формы антигельминтиков имеют более широкий спектр действия и меньше загрязняют окружающую среду.

В последние годы получило широкое распространение использование специфических средств (антигельминтиков) в сочетании с иммуностимуляторами, антиоксидантами, пробиотиками и другими средствами патогенетической терапии животных.

Биополимерная технология создания новых лекарственных форм антигельминтиков успешно развивается в ВИГИСе. П.П. Диденко (1986) разработал ряд антигельминтиков (феналидон, фенапэг, полифен) на основе фенасала и полимеров, что позволило в 2–10 раз снизить терапевтическую дозу действующего вещества и тем самым уменьшить объем применяемого препарата. Планируется создать биополимерные технологии создания ряда антигельминтиков из разных классов химических соединений. Важным при этом наряду с повышением эффективности снизить токсическое воздействие препаратов на организм животных.

При ряде гельминтозов, вызываемых эхинококками, цистицерками, взрослыми филяриями, до сих пор нет эффективных препаратов или они эффективны только в больших дозах. Поэтому целесообразность разработки липосомных форм антигельминтиков не вызывает сомнения. Липосомы не только сохраняют интактность содержащихся в них веществ, но и значительно повышают биодоступность антигельминтика и, следовательно, антигельминтную эффективность. Однако несмотря на перспективность липосомных форм антигельминтиков при отдельных гельминтозах, они вряд ли найдут практическое применение в ветеринарии по причине высокой их стоимости, короткого срока хранения, а также повышения их токсических свойств.

Немаловажное значение при лечении животных имеет состояние иммунного статуса организма и влияние антигельминтиков на состояние резистентности животных. В связи с этим в последние годы при внедрении антигельминтиков требуется изучение влияния новых препаратов на иммунный статус. Нередко для повышения иммунного статуса организма антигельминтики рекомендуется применять в комбинации с иммуностимуляторами. При этом повышается продолжительность протективного дейст-

вия, о чем свидетельствуют результаты испытания тетраимизола с иммуностимулятором.

Расширение спектра действия антигельминтиков достигается на основе синергизма или суммации эффектов при комбинированном применении отдельных препаратов. Примером суммации фасциолоцидного действия клорсулона и нематодоцидного эффекта ивермектина является ивомек плюс. По этому принципу разработано много препаратов для плотоядных, в том числе дронтал плюс, представляющий комбинацию цестодоцида – празиквантела и нематодоцидов – пирантела и ринтала, празител на основе празиквантела и пирантела для жвачных, сантомектин на основе ивермектина и клозантела, клозальбен на основе клозантела и албендазола и др.

Таким образом, повышение эффективности антигельминтиков можно достичь путем создания новых их лекарственных форм на основе внесения поверхностно-активных веществ, стабилизаторов, полимеров, иммуностимуляторов, разработки микрокапсулированных форм, устройств (болюсов) пролонгированного действия и липосомных форм. Новые лекарственные формы антигельминтиков более безопасны для организма животных и имеют более широкий спектр действия.

## **11.8. Методы выявления резистентности гельминтов к антигельминтикам**

Основным методом борьбы с паразитарными болезнями животных является химиотерапия. Однако длительное применение одних и тех же препаратов приводит к развитию резистентности к ним штаммов паразитов, что сопровождается снижением эффективности лечебных мероприятий. Экономический ущерб вследствие этого, по данным литературных источников, может составлять несколько миллионов долларов (J.R. Erdwards et al., 1985). Развитие резистентности паразитов к действию химиотерапевтических препаратов переросло из ветеринарной проблемы в экономическую (А.С. Бессонов, 2003; А.В. Викторов, В.А. Дриняев, 2002).

Резистентность гельминтов к препаратам возникает при длительном применении (5 лет и более) антигельминтиков (а кокцидиостатиков – 12 мес и более) со сходной химической формулой и механизмом действия (R.K. Prichard, 1980; M.A. Taylor, K.R. Hunt, 1989).

В основе возникновения устойчивости у отдельных штаммов паразитов лежит генетический механизм селекции (J.D. Kelly et al., 1975; D. Duwel, 1987).

До использования препарата с новой химической структурой в популяции паразитов уже присутствуют особи, имеющие к нему гены резистентности, но в малом количестве по сравнению с чувствительными особями. Систематическое воздействие химических соединений приводит к их селекции. В результате чувствительные особи погибают, а резистентные, выжившие после лечения, остаются. Последние имеют гены резистентности, которые они передают следующему поколению. Скорость развития резистентности зависит от генетической вариации в популяции паразитов и кратности применения препаратов (R.K. Prichard et al., 1980).

При комплексном изменении различных генов (мутации) возникает перекрестная резистентность к различным классам препаратов, что чаще проявляется при применении комбинированных средств.

Антигельминтную резистентность чаще всего отмечают у стронгилят пищеварительного тракта жвачных (*H. contortus* и др.) и циаостом лошадей (N.G. Sanster et al., 1986). В США, Бельгии, Австралии, Великобритании и других странах мира у овец, крупного рогатого скота и лошадей были выделены штаммы гемонхов, остертагий, трихостронгилид, стронгилид и циаостом, а у птицы штаммы эймерий, имеющие устойчивость к тиабендазолу, фенбендазолу, камбендазолу, ивермектину, левамизолу, морантелу и кокцидиостатикам (J.H. Voersema et al., 1987).

В России первым вопросами резистентности гельминтов к препаратам начал заниматься А.В. Малахов (1982). Им впервые у кур выявлены резистентные к пиперазину штаммы *A. galli*. В Казахстане у овец выявлены резистентные к фенотиазину штаммы *H. contortus* (Р.С. Кармалиев и др., 1992). В Калмыкии установлены резистентные штаммы нематодирусов у овец к действию бензимидазолкарбаматов (И.А. Архипов и др., 2002).

Методы выявления антигельминтной резистентности необходимы для коррекции практического применения препаратов с одинаковой химической структурой в условиях их частого использования.

Для тестирования антигельминтной резистентности применяют методы «*in vitro*» и «*in vivo*» (М.А. Taylor, К.Р. Hunt, 1989).

#### Методы «*in vitro*»

**Биологические тесты.** Тест вылупления личинок из яиц гельминтов (Р.С. Кармалиев, 1991). Технически наиболее просто выполним. Яйца гельминтов (стронгилят) культивируют в рас-

творях с различными концентрациями антигельминтика при температуре 27 °С в течение 24 ч. Вылупление личинок из яиц гельминтов резистентного штамма происходит при повышенных концентрациях препарата по сравнению с чувствительным штаммом.

Концентрация лекарственного вещества, необходимая для гибели 50 % яиц ( $LK_{50}$ ), является количественным показателем чувствительности данного штамма гельминтов к этому препарату. Величину фактора резистентности (ФР) определяют соотношением  $LK_{50}$  резистентного штамма к тестируемому. Если ФР больше 1, то тестируемый штамм гельминтов является чувствительным к данному антигельминтику, если равен 1 – устойчивым.

Для того, чтобы результаты были точными, необходимо брать культуру яиц на начальной стадии эмбриогенеза, так как препараты из группы бензимидазолов ингибируют развитие зародыша на ранней стадии, а далее он менее чувствителен к ним.

*Тест паралича личинок.* Этот тест используют для антигельминтиков, обладающих паралитическим действием. Инвазионных личинок нематод выдерживают в растворах с различной концентрацией антигельминтика при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем личинок исследуют под микроскопом и классифицируют как нормальные или парализованные. Чувствительность гельминтов к антигельминтику выражается в  $LK_{50}$ , вызывающей паралич 50 % личинок этого штамма.

Для определения антигельминтной резистентности паразитических нематод в условиях «*in vitro*» в «Тесте паралича личинок» можно использовать специальное устройство «Звездочка», разработанное В.Ф. Никитиным и Павласеком. Предварительно инвазионных личинок нематод получают из фекалий животных при помощи этого устройства. Для постановки теста готовится раствор антигельминтика в разной концентрации. Затем в одну чашку Петри вносят раствор антигельминтика, а в другую – равный объем воды (контроль). Во все чашки вносят по 2 мл взвеси инвазионных личинок гельминтов условно резистентных и чувствительных штаммов в концентрации не менее 100 личинок в 2 мл. Личинок выдерживают в растворах антигельминтика 24 ч при комнатной температуре. Подсчитывают все 100 личинок, дифференцируют их как жизнеспособные (подвижные) и парализованные (без заметного движения в течение 5 с) и устанавливают летальную концентрацию ( $LK_{50}$ ) препарата, которая вызывает паралич у 50 % личинок гельминтов.

Кроме того, можно использовать и другие тесты:

- тест развития личинок до инвазионной стадии;
- тест развития инвазионных личинок до половозрелых особей;

- тест паралича личинок с использованием микроизмерителя подвижности;
- тест паралича личинок с использованием эзерина;
- тубулин связывающий тест.

**Биохимические тесты.** Антигельминтное действие некоторых лекарственных препаратов обусловлено их ингибирующим действием на ферменты гельминтов. У большинства гельминтов ключевыми ферментами энергетического метаболизма являются фумаратредуктаза и малатдегидрогеназа. Эти ферменты являются специфически уязвимыми при химиотерапевтическом воздействии препаратов. Степенью их чувствительности к антигельминтикам обуславливается чувствительность или резистентность гельминтов к лекарственным веществам.

Основываясь на том, что у резистентных гельминтов активность неспецифических эстераз и ацетилхолинэстеразы выше, чем у чувствительных, разработаны тесты определения чувствительности к антигельминтикам по уровням активности этих ферментов:

- тест уровня активности фумаратредуктазы;
- тест уровня активности малатдегидрогеназы;
- тест уровня активности неспецифических эстераз;
- тест уровня активности ацетилхолинэстеразы.

С их помощью определяют резистентность гельминтов к бензимидазолам, левамизолу, авермектинам и другим препаратам.

#### **Методы «in vivo»**

**Критический тест** по снижению количества яиц в фекалиях. Эффективность антигельминтика оценивают, сравнивая количество яиц гельминтов в фекалиях до и после лечения опытных животных.

**Контрольный тест.** Оценку эффективности препаратов проводят через 10–14 сут после их применения, используя метод гельминтологического вскрытия животных и подсчета количества гельминтов от леченых и контрольных животных.

### **11.9. Методы профилактики развития резистентности паразитов к препаратам**

Учитывая широкое распространение случаев резистентности паразитов к действию часто применяемых химиотерапевтических препаратов, нами постановлена цель – разработать основные принципы и методы профилактики развития резистентности паразитов к препаратам с целью повышения эффективности применения противопаразитарных средств.

Для выполнения указанной цели необходимо провести следующие мероприятия, которые нами отражены в рекомендациях (И.А. Архипов и др., 2006):

1. Изучить эпизоотическую ситуацию по основным паразитарным заболеваниям животных, часто подвергавшихся дегельминтизациям, а именно:

– крупного рогатого скота, овец, коз при фасциолезе, диктиокаулезе, мониезиозе, стронгилятозах пищеварительного тракта, оводовых болезнях, телязиозе, саркоптоидозах и других;

– лошадей при параскаридозе, стронгилятозах, трихонематидозах, анолоцефалатозах, гастрофилезе;

– свиней при аскаридозе, эзофагостомозе, трихоцефалезе, гематопинозе, саркоптоидозах, метастронгилезе;

– кур при аскаридозе, гетеракидозе, эймериозах;

– собак и кошек при токсокарозе, эхинококкозе, цистоизоспорозе, саркоптоидозах.

2. Провести анализ применяемых противопаразитарных препаратов (конкретно по каждому средству) с учетом продолжительности их применения по отдельным фермам и хозяйствам. К наиболее применяемым относятся препараты из классов:

– бензимидазолов: албендазол, фенбендазол;

– имидазотиазолов: нилверм, левамизол;

– пиримидинов: пирантел, морантел;

– фосфорорганических соединений: дихлорфос, хлорофос;

– авермектинов: ивермектин;

– амидинов: фенасал;

– изоквинолинов: празиквантел;

– пиретроидов: дельтаметрин, циперметрин.

3. Оценить состояние резистентности паразитов к основным применяемым препаратам. При этом очень эффективным является анкетирование и опрос ветеринарных специалистов хозяйств или ветеринарных участков о наименовании и продолжительности применения противопаразитарных препаратов. Наряду с мониторингом эпизоотической ситуации необходимо проводить мониторинг состояния резистентности паразитов к препаратам. Для этого можно использовать несколько методов.

## **Методы профилактики развития резистентности паразитов к препаратам**

**Биологические методы.** Одним из основных методов профилактики развития резистентности является применение нехимических методов борьбы с паразитами:

- изолированное содержание молодняка от взрослого поголовья;
- стойловое содержание телят;
- рациональное использование пастбищ, чередование пастбищных участков, своевременная смена участков с учетом биологии развития личинок гельминтов на пастбище;
- выпас животных на сеянных культурных пастбищах и выдержка пастбищ с целью освобождения от инвазии.

**Ветеринарные методы.** Основным приемом селекции резистентности паразитов к препаратам являются:

- чередование (ротация) применения противопаразитарных препаратов из разных классов химических соединений, в среднем, через каждые 3–4 года (кокцидиостатики для птиц через каждые 6–12 мес);

- ограничение проведения массовых дегельминтизаций и обработок животных без предварительных диагностических исследований. Перед проведением плановых массовых дегельминтизаций при конкретных гельминтозах необходимо провести предварительную оценку эффективности имеющихся на рынке антигельминтиков;

- недопущение частого, бессистемного применения противопаразитарных препаратов;

- рекомендовать проведение дегельминтизаций животных индивидуально по показаниям (только зараженных животных);

- не допускать снижения терапевтических доз при применении противопаразитарных препаратов. При уменьшении дозы препаратов снижается эффективность, и оставшаяся часть популяции паразитов способна в последующих поколениях выработать устойчивость к действию противопаразитарных препаратов. Терапевтические дозы некоторых антигельминтиков представлены в таблице 11.10.

- уменьшение кратности применения препаратов позволяет существенно снизить развитие резистентности паразитов к препаратам. Для этого необходимо постоянно вести мониторинг эпизоотических ситуаций по основным паразитозам и учет обработок с определением их эффективности.

Дегельминтизация животных в научно-обоснованные сроки с учетом биологии паразитов, сроков заражения, сезонной динамики зараженности животных в конкретных природно-климатических зонах позволяет повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий.



### 11.10. Терапевтические дозы некоторых антигельминтиков (мг/кг по ДВ)

Антигельминтик	Крупный рогатый скот			Овцы		
	трематодозы	цестодозы	нематодозы	трематодозы	цестодозы	нематодозы
Политрем	200			140		
Клозантел	5		5	2,5		2,5
Рафоксанид	15			15		
Албендазол	10	10	7,5	7,5	7,5	5,0
Фенбендазол			7,5			5,0
Фенасал		100			100	
Нилверм			15			15
Левамизол			7,5			7,5
Ивермектины			0,2			0,2

В 80-е годы прошлого века весьма перспективным было направление химиофилактики гельминтозов и, особенно, стронгилятозов пищеварительного тракта с помощью болюсов пролонгированного действия типа паратект, которые предотвращали животных от заражения. Однако продолжительное выделение препаратов (пирантела, нилверма или ивермектина) из болюсов может постепенно привести к развитию резистентности гельминтов к их действию. В связи с этим болюсы пролонгированного действия с антигельминтиками не нашли применения в ветеринарной практике.

**Иммунологические методы.** Повышение устойчивости животных к паразитарным заболеваниям позволяет снизить их зараженность и тем самым уменьшить применение химических препаратов. Наиболее эффективным средством профилактики развития резистентности к химиотерапевтическим препаратам является создание и применение вакцин против паразитарных заболеваний. Примером этого является созданная в ВИГИСе совместно с Институтом Иммунологии вакцина Н-Поливак против эхинококкоза, диктиокаулеза и фасциолеза животных.

**Генетико-селекционные методы** основаны на создании пород животных, устойчивых к заболеваниям, в том числе, паразитарным.

Таким образом, наиболее эффективными приемами профилактики развития резистентности паразитов к противопаразитарным препаратам являются постоянный мониторинг за состоянием

резистентности к препаратам популяции паразитов животных в хозяйствах, периодическая ротация противопаразитарных препаратов, использование нехимических средств и методов борьбы с паразитами, ограничение кратности противопаразитарных обработок и проведение их только по показаниям.

### **11.10. Особенности применения антигельминтиков на разных видах животных**

В настоящее время в мировой ветеринарной практике используют свыше 1500 противопаразитарных препаратов и их лекарственных форм разных наименований и происхождения (И.А. Архипов, 2006; Ф.А. Волков и др., 1996). Препараты имеют очень много синонимов, что приводит к заблуждению ветеринарных специалистов и владельцев животных и затрудняет применение препаратов. В ряде случаев один и тот же препарат в разных странах и разными фирмами выпускается под различными названиями.

Кратко остановимся на оценке основных антигельминтиков по химическому названию и особенностям их применения для разных видов животных отдельно при трематодозах, цестодозах и нематодозах.

Несмотря на наличие большого количества препаратов по своей химической структуре антигельминтики относятся всего к нескольким группам. Так, трематодоцидным действием обладают замещенные фенолы (нитроксинил, никлофолан), салициланилиды (оксиклозанид, рафоксанид, клосантел, бротиианид), пробензимидазолы (нетобимин), бензимидазолы (триклабендазол, албендазол), сульфонамиды (клорсулон), хлорированные углеводороды (гексихол, политрем, куприхол, антитрем), дифенилсульфиды (битионол) (табл. 11.11). Только против фасциолеза жвачных предложено свыше 20 препаратов: четыреххлористый углерод, филиксан, дертил, нитроксинил, занил, гексахлорпараксилол, битионол, сульфен, рафоксанид, диамфенетид, ацемидофен, албендазол, клорсулон, ивомек плюс, клосантел, тегалид, гексихол, триклабендазол, политрем, люксабендазол, куприхол, тетраксихол и др. (Д.Н. Шемяков, 1999).

Спектр действия, терапевтические дозы, сроки ожидания и индекс безопасности препаратов представлены в таблице 11.12. Против взрослых фасциол эффективны практически все трематодоциды. Дегельминтизация жвачных животных против фасциолеза проводится чаще с профилактической, чем с лечебной целью.

11.11. Химические группы и название препаратов, обладающих действием против трематод, цестод и нематод

Класс гельминтов	Химическая группа	Название препарата
Трематода	Замещенные фенолы Салициланилиды Про-бензимидазолы Бензимидазолы Сульфонамиды Трихлорметилбензолы Дифенилсульфиды	Никлофолан, нитроксинил Оксиклозанид, рафоксанид, клосантел, бротианид Нетобимин Триклабендазол, албендазол, рикобендазол Клорсулон Гексихол, политрем, куприхол, антитрем Битионол
Цестода	Алкалоиды Салициланилиды Изоквинолины Оксинафтомидины Бензазепины Замещенные дифенилэффиры Сульфат меди Про-бензимидазолы Бензимидазолы	Ареколин Фенасал, никлозамид Празиквантел Бунамидин Эпсирантел Нитросканат Сульфат меди Нетобимин, фебантел Албендазол, фенбендазол, оксфендазол и др.
Нематода	Пиперазины Имидазолы Тетрагидропиримидины Бензимидазолы ФОСы Макроциклические лактоны: Авермектины Милбемицины	Соли пиперазина, ДЭКарбамазин Тетрамизол, левамизол Пирантел, морантел Тиабендазол, мсбендазол, албендазол, фенбендазол, рикобендазол, оксфендазол, флубендазол и др. Дихлорфос, галоксон, трихлорфон Ивермектин, абамектин, дорамектин, селамектин Милбемицин, моксидектин

### 11.12. Терапевтические дозы и спектр действия тремактоцидов

Действующее вещество	Торговое название препарата	Спектр действия в дозе по ДВ (мг/кг) против			Индекс безопасности	Срок ожидания, сут	Противопоказания или побочное действие		
		фасциол молодых	парамафистом	микрочервей					
<i>Отечественные</i>									
Полиграм	Полиграм		200	500	300	150	10	14	Исключать недобр. корма
Гексхол Диамфенегид	Гексхол		300		400	200	7	15	Только индив. применение
	Анемидофен	120	200				3		Вызывает диарею
Битионол	Битионол		150	70			2	10	Долго выделяется с молоком
Рафоксанид	Плагенол			50			3	7	
	Дисалар		7,5				6	28	
Празиквантел	Азинокс					100	3		
<i>Зарубежные</i>									
Клосантел	Фасковерм		5				4	28	Не рекомен. лактирующим, вызыв. тремор
	Клозанткс								
Триклабендазол	Роленол						15	14	
	Фазинекс	5	12					28	Окрашивает мясо
Нитроксинил	Дисмиосикс		10						Диарея
	Довеникс			45			4	1-2	
Оксиклозанид	Занил		15				5	15	
	Кураграм		2				10	15	
Клорсулон	Хападекс		20		20				
	Нетобимин		10		15				Не применяют беременным
Албендазол	Вермитан								

Выбор фасциолоцидного препарата зависит от стадии развития фасциол в то или иное время года, наличия сопутствующих инвазий, срока ожидания (для лактирующих животных) и стоимости препарата. Терапевтические дозы трематодоцидных препаратов для овец, как правило, ниже, чем для крупного рогатого скота. Так, например, политрем применяется овцам в дозе 0,14, а крупному рогатому скоту – 0,2 г/кг, албендазол – овцам в дозе 5,0, а крупному рогатому скоту – 7,5 мг/кг.

Дозы фасциолоцидов также отличаются против фасциол разного возраста. Так, против молодых фасциол триклабендазол эффективен в дозе 5, а против взрослых фасциол – 12,0 мг/кг. Ацемидофен также более эффективен против молодых фасциол. Доза его при остром и хроническом фасциолезе равна, соответственно, 100 и 150–200 мг/кг. С возрастом фасциол эффективность триклабендазола и ацемидофена снижается.

Против 6-недельных фасциол и трематод старшего возраста эффективными оказались клосантел, оксиклозанид, а с 8-недельного возраста – нитроксинил. Большинство трематодоцидов (гексихол, политрем, куприхол, албендазол, нетобимин, куратрем, рафоксанид) эффективны, в основном, против взрослых фасциол.

При парамфистомозе эффективными являются политрем в дозе 500 (М.Б. Мусаев, 1989), битионол в дозе 70 (J. Guilhon, M. Graber, 1962), платенол в дозе 50 (М.Б. Мусаев, Э.А. Брагина, 1991), оксиклозанид в дозе 10 (B. Georgiev, A. Gruev, 1979), теренол в дозе 65 мг/кг (G. Lammler et al., 1969). Имеются сообщения об эффективности против молодых парамфистом никлофолана в дозе 3, рафоксанида в дозе 7,5, албендазола в дозе 10–15 мг/кг (Т. Kassai, 1999). Клосантел в дозе 5 мг/кг при пероральном введении в форме болюсов оказался эффективным против взрослых парамфистом (Н.И. Кошеваров, 1997).

Эффективными при дикроцелиозе жвачных являются политрем в дозе 0,3 г/кг (М.Б. Мусаев, И.А. Архипов, 1991), дронцит в дозе 25 (М.Б. Мусаев, Э.А. Брагина, 1991), фенбендазол в дозе 25 (D. Duwel et al., 1975), албендазол в дозе 15 (С.А. Himonas, V. Lucas, 1980), нетобимин в дозе 20 мг/кг (K. Pfister et al., 1987). Однако данных литературы относительно активности этих препаратов против дикроцелий разного возраста не имеется.

При применении трематодоцидных препаратов необходимо учитывать индекс их безопасности, токсические свойства и возможные побочные действия и противопоказания.

Как правило, препараты с низким химиотерапевтическим индексом (менее 5) (битионол, ацемидофен, клосантел) применяются только индивидуально, а политрем можно назначать с

кормом как индивидуально, так и групповым методом при соблюдении режима кормления с исключением легкобродящих кормов. Рафоксанид, клосантел, нитроксинил выделяются из организма в течение 28 сут, поэтому они не рекомендуются для применения лактирующим животным. Албендазол в дозе свыше 15 мг/кг у крупного рогатого скота и 10,4 мг/кг у овец может вызвать эмбриотропное действие, поэтому применение его запрещено беременным животным. Следует помнить, что нитроксинил окрашивает мясо, клосантел при внутримышечном введении вызывает тремор, а битионол – диарею. Препараты выделяются из организма животных с фекалиями, молоком, мочой через разное время после введения. Для лактирующих животных целесообразно применять антигельминтики, быстро выделяемые из организма (оксиклозанид – 1–2 сут). Убой животных и использование мяса и внутренних органов допускается в пищу после того, как препарат полностью выделится из организма животных.

При описторхозе плотоядных рекомендуются празиквантел в дозе 100 мг/кг. Кроме этого препарата, эффективными при данном заболевании оказались политрем в дозе 150 мг/кг и гексихол в дозе 200 мг/кг однократно (А.А. Вареничев, 1987).

Специфичным цестодоцидом является фенасал, который в дозе 100 мг/кг высокоэффективен против мониезий, авителлин и тизаниезий жвачных. Кроме того, цестодоцидным действием обладает сульфат меди.

Широкий спектр антигельминтного действия имеют препараты из группы бензимидазолов: албендазол, фенбендазол, мебендазол, оксфендазол, а также пробензимидазол – фебантел, которые эффективны как против нематод, так и цестод (табл. 11.13).

Против нематод эффективны также пирантел, морантел, левамизол, нилверм и десятки препаратов из класса макроциклических лактонов.

Индекс безопасности препаратов значительно отличается (Т. Kassai, 1999). Наиболее токсичны для животных левамизол и нилверм, которые применяются только индивидуально. Албендазол, мебендазол, фенбендазол, фебантел можно применять индивидуально или групповым методом с кормом. Макроциклические лактоны вводят животным подкожно, а дектомакс и ивермек как подкожно, так и внутримышечно.

## 11.13. Цестодолы и нематодолы для жвачных

Действующее вещество	Торговое название препарата	Терапевтическая доза		Спектр действия								Индекс безопасности	Срок ожидания, сут	
		КРС	овцы	<i>Moniezia spp.</i>	<i>Thysanites sp., Avelina sp.</i>	<i>Dictyocaulus sp.</i>	<i>Mullerius, Protostrongylus</i>	<i>Сронгима ЖКТ</i>	<i>Thelazia sp.</i>	<i>Trichocephalus</i>	<i>Strongyloides sp.</i>			<i>Onchocerca sp., Setaria sp., мф</i>
Фенасал	Никлозамид Фенадек Феналидон	100	100	5	5								20	30
Албендазол	Валбазен Вермитан	7,5	5,0	4		5	4	5		3	5		10	14
Фенбендазол	Панакур	7,5	5,0	5	5	5	3	5		4	5		67	7
Фебантел	Ринтал	7,5	5,0	5	5	5	2	5		4	4		40	7
Мебендазол	Мебенвет	15,0	15,0	5	5	5	3	5		2	4		40	7
Оксфендазол	Систамекс	7,5	4,5	5	5	5	5	5		4	4		10	28
Пирантел	Пирантел	12,5	25,0	5	5	5	5	5		4	4		15	5
Морантел	Морантел	10,0	12,5										15	5
Левамизол	Дегельман Беламизол	7,5	7,5			5	3			5			3	7
Тетрамизол	Нилверм	15,0	15,0			5	3			5			3	7
Ивермектин	Ивомек Ивертин	0,2	0,2			5	4	5		5	4	5	30	28
Дорамектин	Дектомакс	0,2	0,2			5	4	5		5	4	5	25	28
Моксидектин	Цидектин	0,2	0,2			5	4	5		5	4	5	5	28

Примечание: 5 – эффективность свыше 98 %, 4 – эффективность 90–98; 3 – эффективность 80–89 %.

Перед проведением широких производственных испытаний антигельминтиков устанавливают срок ожидания, после которого мясо можно использовать в пищу. В Инструкции по применению обычно указывают сроки выделения препарата из организма животных, которые значительно отличаются у разных антигельминтиков (И.Ф. Кленова и др., 1999).

Дозы авермектинов и имидотиазолов для овец и крупного рогатого скота не отличаются. Дозы бензимидазолов, как правило, для овец на 30 % ниже, чем для крупного рогатого скота. К действию антигельминтиков более устойчивы мюллерии, протостронгилы и трихоцефалы. В связи с этим дозы нематоцидов целесообразно повышать в 2 раза или назначать повторно с интервалом в 24 ч. Ни один из антигельминтиков не эффективен против взрослых филярий жвачных и только авермектины и клосантел оказывают микрофилярицидное действие (И.А. Архипов, 1990; Ю.Е. Григорьев, 2000).

Имеется достаточно большой выбор антигельминтиков против мониезиоза, диктиокаулеза и стронгилятозов жвачных. Основой выбора того или иного антигельминтика является наличие моно- или полиинвазии, спектр действия антигельминтика, способ его применения, цена и безопасность для организма, физиологическое состояние животных (беременность) и другие факторы. В последние 30 лет новых препаратов (субстанций) не разработано. В настоящее время в ветеринарной практике применяют антигельминтики, используемые в течение более 30 лет. Длительное применение одних и тех же препаратов привело к созданию штаммов паразитов, резистентных к действию тех или иных антигельминтиков. В связи с этим в хозяйствах необходимо через каждые 3–4 года проводить смену применяемых антигельминтиков, а именно, использовать препараты из другого класса соединений с иным механизмом противопаразитарного действия.

Для свиней выбор антигельминтика обусловлен видовым составом нематод, возрастом свиней, стоимостью препарата и его спектром действия. Названия антигельминтиков, их терапевтические дозы и уровень эффективности против разных видов нематод свиней представлены в таблице 11.14, из которой следует, что против аскарид все представленные препараты высокоэффективны. Высокая эффективность получена против эзофагостом всех препаратов, за исключением пиперазина. Более устойчивы к действию антигельминтиков трихоцефалы. Следует помнить, что албендазол, мебендазол, оксфендазол и флубендазол не рекомендуют применять супоросным свиноматкам.



### 11.14. Спектр действия антигельминтиков у свиней

Антигельминтик	Доза, мг/кг	Спектр действия						Индекс безопасности	Срок ожидания, сут
		аскариды	эзофагостомы	трихоцефалы	метастронгилы	стронгилоиды	личинки		
Пиперазин	300	5	3					4	3
Пирантел	15	5	5					3	5
Мебендазол	6-8	5	5	5 <sup>1</sup>	4	3	4		14
Албендазол	10	5	5	3	5	5	4		10
Фенбендазол	5	5	5	5 <sup>2</sup>	5 <sup>2</sup>	5 <sup>2</sup>	5 <sup>2</sup>		14
Оксфендазол	5	5	5	3	5	3	5		14
Флубендазол	5	5	5	5	5	4	5		14
Фебантел	5	5	5	4 <sup>3</sup>	5 <sup>3</sup>	5 <sup>3</sup>	5		7
Тетрамизол	10	5	5	5	5	5	5		8
Левамизол	5	5	5	4	5	5 <sup>4</sup>	5		8
Ивермектин	0,3	5	5	3	5	5	5		21
Дорамектин	0,3	5	5	5	5	5	5		21

Примечание: 5 – эффективность свыше 98%, 4 – эффективность 90–98, 3 – эффективность 80–89%.

Для достижения полного эффекта при некоторых нематодозах отдельные препараты применяют в повышенных дозах: 5<sup>1</sup> – в дозе 30 мг/кг, 5<sup>2</sup>–25, 5<sup>3</sup>–20, 5<sup>4</sup> – 15 мг/кг.

Для дегельминтизации лошадей предложен ряд эффективных антигельминтиков, дозы которых указаны в таблице 11.15. Против параскарид, стронгилят и циатостом эффективны почти все перечисленные антигельминтики в рекомендуемых дозах. При оксиурозе активность всех препаратов, за исключением пиперазина, достигает 98–100 %. При дегельминтизации лошадей в первую очередь учитывается индекс безопасности. Жеребых кобыл не рекомендуется дегельминтизировать албендазолом, оксфендазолом и мебендазолом.

Для дегельминтизации птиц рекомендованы фенасал, празиквантел против цестод, пиперазин, бензимидазолы, левамизол против нематод (табл. 11.16). Наиболее широким спектром действия обладают мебендазол, фенбендазол, албендазол и фебантел. Препараты назначаются птице с кормом в течение 1–5 сут.

Антигельминтики плотоядным животным применяются, в основном, перорально в форме таблеток, суспензии, пасты или порошка (табл. 11.17). В качестве цестодоцида в последние годы используют в основном празиквантел в дозе 5 мг/кг однократно. Фенасал используют реже, т. к. он недостаточно эффективен при эхинококкозе.

При описторхозе эффективен празиквантел в дозе 25 мг/кг в течение 3 сут, а также политрем в дозе 150 мг/кг однократно. Против нематод эффективны многие антигельминтики, некоторые из которых применяют в течение 2–3 сут. Выбор препарата для дегельминтизации плотоядных определяется видовым составом гельминтов, паразитирующих у собак или кошек в то или иное время, спектром действия, индексом безопасности и ценой антигельминтика, а также возрастом, физиологическим состоянием животных.

Учитывая одновременное паразитирование в организме животных нематод и цестод, в последние годы разработаны десятки комбинированных антигельминтиков, в том числе, для плотоядных. Применение этих препаратов позволяет полностью освободить животных от гельминтов разных видов, родов и классов. При эхинококкозе собак наиболее приемлемыми препаратами являются антигельминтики, содержащие в своем составе празиквантел и абсепчивающие 100%-ную эффективность.

Токсичными для собак и, особенно, для кошек являются левамизол и тетраимизол. По этой причине их редко применяют на плотоядных. Препараты из группы бензимидазолов более безопасны, но эффективны для собак и кошек только в повышенных дозах и при многократной даче. Так, фенбендазол для жвачных рекомендуется применять в дозе 5–7,5 мг/кг, а для плотоядных – в дозе 50 мг/кг трехкратно.

### 11.15. Рекомендуемые дозы антигельминтиков для лошадей

Антигельминтик	Доза, мг/кг	Параскариды	Оксиуры	Делафондин	Альфортин	Стронгилы	Цистостомы	Телазин	Парафилтрин	Аноплоцефалы	Гаронемы	Диктиокаулы	Стронгиломы	Индекс безопасности
Пиперазин	200	5	3	4	4	4	5						3	3
Пирантел	19	5	5	5	5	5	5						5	20
Мебендазол	6	5	5	5	5	5	5					5	5	40
Албендазол	10	5	5	5	5	5	5			3	5	5		
Фенбендазол	7,5-10	5	5	5 <sup>1</sup>	5 <sup>1</sup>	5 <sup>1</sup>	5			4	5	5 <sup>1</sup>		100
Оксфендазол	10	5	5	5	5	5	5				5			60
Фебантел	5	5	5	5	5	5	5					4 <sup>2</sup>		40
Ивермектин	0,2	5	5	5	5	5	5		3		5	5		10
Моксидектин	0,4	5	5	5	5	5	5		3		5	5		5
Фенасал	300									5				

Примечание: 5 – эффективность свыше 98%; 4 – эффективность 90–98; 3 – эффективность 80–89%; 5<sup>1</sup> – фебендазол применяют в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 5 сут; 4<sup>2</sup> – фебантел применяют в дозе 10 мг/кг двукратно.

### 11.16. Антигельминтики для птиц

Антигельминтик	Доза, мг/кг	Эффективность против				
		цестод	аскаридий	гетеракисов	капиллярий	сингамусов
Фенасал	250 <sup>1</sup>	5				
Празиквантел	10	5				
Пиперазин	400		5			
Мебендазол	50	4	5	5	5	5
Фенбендазол	30x3 <sup>2</sup>		5	5	5	5
Флубендазол	5	4	5	5	5	5
Албендазол	5 <sup>3</sup>					
Фебантел	25	4	5	5	5	5
Левамизол	20 <sup>6</sup>		5	5	5	5

Примечание: Уровень эффективности: 5 — свыше 98%; 4 — 90—98%; 1 — фенасал применяют цыплятам в дозе 250, а гусям — 60 мг/кг; 2 — фенбендазол применяют при аскаридозе и гетеракиозе в дозе 8 мг/кг в течение 3 сут, при капилляриозе и сингамозе — в дозе 30 мг/кг в течение 3 сут, при амидостомозе — в дозе 20 мг/кг с кормом; 3 — албендазол применяют при сингамозе в дозе 2—5 мг/кг в течение 5 сут с кормом; 6 — левамизол применяют при аскаридозе и гетеракиозе в дозе 20, капилляриозе — 30, амидостомозе — 25 мг/кг с кормом. Не рекомендуется курам-несушкам.

### 11.17. Антигельминтики для плотоядных

Антигельминтик	Доза, мг/кг	Тохосата canis	Тохаскаris leonina	Ancylostoma caninum	Ucinaria stenocephala	Trichuris vulpis	Drylidium caninum	Taenia spp.	Mesocostoides lineatus	Echinococcus spp.	Dirofilaria spp. м/ф	Opistorchis felinus	Индекс безопасности
Пиперазин	200 <sup>1</sup>	5	5	3	3	3	5	5					2
Фенасал	250						5	5					5
Празиквантел	5 <sup>3</sup>						5	5	5	5		5	5
Пирантел	14,4 <sup>2</sup>	5	5	5	5								10
Ареколин	4						5	5					2
Бунамидин	20-50						5	5	4				4
Мебендазол	20x3	5	5	5	5	3	4	5					20
Фенбендазол	50x3	5	5	5	5	5	3	5					15
Флубендазол	44x3	5	5	5	5	3	3	3					7
Оксбендазол	15x2	5	5	5	5	4							5
Фебантел	15	5	5	5	5	5							10
Тетрамизол	12	5	5	5	5	5							2
Ивермектин	0,2	5	5	5	5	3					5		3
Политрем	150							3				5	5

Примечание: Уровень эффективности: 5 – свыше 98%; 4 – 90–98%; 3 – 80–89%; 1 – пиперазин применяют в течение двух суток собакам в дозе 200, кошкам – 100 мг/кг; 2 – пирантел применяют собакам в дозе 14,4, кошкам – 57,6 мг/кг; 3 – празиквантел применяют при описторхозе в дозе 25 мг/кг в течение 3 сут.

Широко применяемые в последние годы препараты из группы макроциклических лактонов (ивермектины), обладающие широким спектром противопаразитарного действия, не применяют на плотоядных, за исключением случаев профилактики дирофиляриоза из-за возможных проявлений побочного действия препарата (Ф. Бене, 1999). После дегельминтизации плотоядных их фекалии в течение 1–2 сут убирают и сжигают для предотвращения рассеивания инвазии.

При применении антигельминтиков необходимо помнить, что снижение дозы приводит к недостаточной эффективности и быстрому развитию резистентных, т. е. устойчивых к действию антигельминтиков штаммов, а повышение дозы препаратов может вызвать токсическое действие их на организм животных и привести к необоснованным затратам.

Терапевтические дозы антигельминтиков, оказывающие 95–100%-ную эффективность значительно отличаются у разных видов животных (табл. 11.18). Как правило, дозы препаратов на плотоядных и птице существенно выше, чем для жвачных. Если у жвачных, лошадей и свиней антигельминтики эффективны в однократной дозе, то для собак, кошек и птицы некоторые препараты назначаются в течение 3 и более суток для обеспечения полного освобождения организма от гельминтов.

Токсические свойства антигельминтиков также существенно отличаются у разных видов животных (табл. 11.19), что может оказать влияние на выбор того или иного препарата. Так, ЛД<sub>50</sub> празиквантела при введении в желудок белым мышам составила 2454, белым крысам – 2976 и собакам – 200 мг/кг, а ЛД<sub>50</sub> ивермектина равна, соответственно, 25, 50 и 80 мг/кг.

Кроме того, токсические свойства препаратов зависят от способа введения. Так, ЛД<sub>50</sub> фенбендазола при введении белым крысам в желудок составила 10000, подкожно 2000 и внутривенно 1250 мг/кг (табл. 11.20).

На эффективность антигельминтиков оказывает влияние их биодоступность и фармакокинетика, которые также отличаются у разных видов животных. Так, период полувыведения фенбендазола из организма крыс составляет 6 ч, у крупного рогатого скота – 27, а у свиней – 10 ч (табл. 11.21).

**11.18. Дозы препаратов, оказывающие 95–100%-ную антигельминтную эффективность на разных видах животных**

Препарат	Доза препарата (мг/кг) на разных видах животных						
	КРС, овцы	лошади	свиньи	собаки	кошки	птица	
Фенбендазол	7,5–10,0	7,5	5	50x3	–	40	
Албендазол	7,5–10,0	10	10	25	–	5	
Ивермектин	0,2	0,2	0,3	0,05	–	25	
Фебантел	7,5	5	5	15	–	20	
Пирантел	12,5	19	15	14,4	57,6	–	
Левамизол	7,5		5	7,5	5	–	
Дорамектин	0,2		0,3				
Мебендазол	15,0	6	6–8	20x3	15x3	50	
Пиперазин		200	300	200	100	400	
Фенасал	100	300		250		250	
Празиквантел		1,0		5	5	10	
Тетрамизол	15		10	12	12	40	

**11.19. Показатели ЛД<sub>50</sub> разных антигельминтиков при введении в желудок (мг/кг)**

Антигельминтик	Вид животных		
	белые мыши	белые крысы	собаки
Левамизол	210	480	
Фенасал	13500	13500	
Албендазол	5000	1500	
Мебендазол	1250	1280	640
Фенбендазол	10000	10000	500
Ивермектин	25	50	80
Пирантел тарграт	1590	1200	
Пирантел памоат	5000	4000	2000
Празиквантел	2454	2976	200
Фебантел	10000	10605	10000
Тетрамизол	84	130	

**11.20. Острая токсичность фенбендазола при введении в желудок разным видам животных (данные литературы)**

Вид животных	Способ введения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
Мыши	в желудок	10000
Мыши	подкожно	3200
Мыши	внутрибрюшинно	3200
Крысы	в желудок	10000
Крысы	подкожно	2000
Крысы	внутрибрюшинно	1250
Кролики	в желудок	5000
Собаки	в желудок	500
Свиньи	в желудок	5000
Овцы	в желудок	500



### 11.21. Фармакокинетика фенбендазола в организме животных разных видов (D. Duwel, 1980)

Вид животных	Доза, мг/кг, внутрь	Время максимальной концентрации, ч	Максимальная концентрация, мкг/мл	Максимальное время сохранения, ч	Период полувыведения, ч
КРС	5,0	30	0,74	96	27
	7,5	30-48	1,10	102	13
	10,0	24-30	1,60	120	14
Собака	10,0	6-24	0,04-0,4		15
Свинья	5,0	6-12	0,45	48	10
Кролик	50,0	30	2,6	78	15
Крыса	10,0	5-7	0,19		6
Овца	5,0	6-24	0,40	96	26

У разных видов животных может быть различной и переносимость антигельминтиков. Именно по этой причине левамизол не рекомендуется применять лошадям и осторожно использовать для плотоядных, особенно, кошек. Иногда препарат в терапевтической дозе может вызывать потерю аппетита, саливацию, рвоту и другие явления. Пирантел тартрат является безопасным препаратом для жвачных, менее безопасен для свиней, токсичен для лошадей и плотоядных. Таким образом, для лечения последних можно использовать пирантел эмбонат или пирантел памоат, которые менее токсичны для этого вида животных.

Токсическое действие препарата может по-разному проявляться на разных породах животных. К примеру, некоторые породы собак (колли, бобтейлы) чувствительны к действию ивермектинов, после дачи которых у собак этих пород отмечаются атаксия, саливация, рвота, тремор, угнетение, кома, гибель), особенно, после парентерального введения в терапевтической или повышенной дозах.

Некоторые препараты токсичны для молодых и беременных животных при применении в первой или последней трети беременности. Левамизол и албендазол могут оказывать эмбриотоксический и тератогенный эффекты в повышенных дозах. ФОСы могут вызывать даже аборт.

Метаболиты бензимидазолов выделяются с молоком и так как они обладают антигрибковым действием, то их не рекомендуется использовать лактирующим коровам, от которых молоко используется для приготовления сыра. При этом может нарушаться процесс ферментации при изготовлении сыров.

Таким образом, применение антигельминтиков имеет свои особенности на разных видах животных, что обусловлено различной биодоступностью, эффективностью и их токсичностью. Поэтому выбор антигельминтика для лечения и профилактики гельминтозов у разных видов животных может отличаться и определяется как видовым составом паразитирующих гельминтов у животных, состоянием, возрастом и типом их содержания, временем года, так и спектром действия, токсикологическими свойствами и лекарственной формой антигельминтиков. Лучший успех в профилактике гельминтозов достигается при применении антигельминтиков в эпизоотологически обоснованные сроки с учетом местных климатических условий, а также в комбинации с использованием хозяйственных, биологических, экологических и других мероприятий.

## Список используемой литературы

1. Абдулмагомедов С.А., Шамхалов В.М. // Матер. докл. науч. конф. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии». – М., 1997. – С. 4–6.
2. Абдурахманов М.Г. Гельминтофауна кавказских туров и меры профилактики: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2002. – 48 с.
3. Абуладзе К.И. Разработка методов диагностики и терапии ленточно-глистных болезней домашних уток: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1937. – 20 с.
4. Абуладзе К.И. // Сб. раб. по гельминтол. – М.: Сельхозиздат, 1948. – С. 13–14.
5. Абуладзе К.И. и др. Паразитология и инвазионные болезни сельскохозяйственных животных. – М.: Агропромиздат, 1990. – 378 с.
6. Авдиенко А.Н. Сравнительная антгельминтная и экономическая эффективность лекарственных форм фенасала при мониезиозе овец: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1992. – 125 с.
7. Авдосьев Б.С. // Тез. докл. сем. «О передовых методах борьбы с болезнями рыб». – М., 1977. – С. 1–3.
8. Авдосьев Б.С. // In: ICOPA IV. Cort Communication. – 1978. – С. 203–204.
9. Авдосьев Б.С., Шемчук В.Р. и др. // Рыбное хозяйство (Киев). – 1971. – Вып. 12. – С. 86–91.
10. Адамец Г.Д. // Сб. тр. Харьковск. вет. ин-та. – 1952. – Вып. 21. – С. 20–22.
11. Азимов Ш.А. // Матер. Венгер. вет. фармакофер. конф. – Будапешт, 1972. – С. 18–21.
12. Айтуганов Б.Е., Кармалиев Р.С., Гришин Д.В., Архипов И.А. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2007. – Вып. 8. – С. 6–7.
13. Акбаев М.Ш. Мониезиозы овец (патогенез, вопросы биологии, эпизоотологии и разработка лечебно-профилактических мероприятий): Дис. ... докт. вет. наук. – М., 1986. – 421 с.
14. Акбаев М.Ш. и др. Паразитология и инвазионные болезни животных. – М.: Изд-во Колос, 1998. – 743 с.
15. Акопян В.Д. // Ветеринария. – 1965. – № 6. – С. 54–55.
16. Акопян В.Д. // Тр. Арм. НИИЖиВ. – 1974. – Т. 12. – С. 607–612.
17. Акрамовский М.Н., Егоров Ю.Г., Башкирцев Е.В. // Ветеринария. – 1957. – № 4. – С. 43–45.
18. Алдашев А.А., Рахимова И.А. Антигельминтики. – Фрунзе, 1983. – 42 с.

19. Алексеева А.А., Худошин В.И. // Тр. Саратовской научно-исслед. вет. ст. – 1967. – Т. 7. – С. 352–355.
20. Алексеева М.И., Куприянова И.Ю., Семинский И.Ж. // Матер. науч. конф. «Гельминтология сегодня: проблемы и перспективы». – М., 1989. – Т. 1. – С. 13.
21. Апалькин В.А. Макроциклические лактоны при паразитозах крупного рогатого скота. Под ред. П.Н. Смирнова. – Новосибирск, 1995. – С. 241–243.
22. Апалькин В.А. // Матер. докл. науч. конф. «Паразиты и паразитарные болезни в Западной Сибири». – Новосибирск, 1996. – С. 5–6.
23. Апалькин В.А., Понамарев Н.М. // Профилактика гельминтозов животных. – Новосибирск, 1991. – Вып. 2. – С. 26–31.
24. Апалькин В.А., Корешков Н.М. // Профилактика паразитарных болезней животных ивермектином. – Новосибирск, 1991. – С. 15–16.
25. Арисов М.В. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2002. – Т. 38. – С. 15–18.
26. Артеменко Ю. // Тваринництво Україну. – 1996. – № 2. – С. 16.
27. Архипов И.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1975. – Вып. 16. – С. 5–9.
28. Архипов И.А. Терапевтическая и экономическая эффективность дегельминтизации овец при фасциолезе: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1976. – 25 с.
29. Архипов И.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1987. – Вып. 47. – С. 5–8.
30. Архипов И.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1988. – Вып. 51. – С. 15–19.
31. Архипов И.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1989. – Вып. 52. – С. 75.
32. Архипов И.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1990. – Вып. 54. – С. 3–8.
33. Архипов И.А. Онхоцеркоз крупного рогатого скота и меры борьбы с ним: Дис. ... докт. вет. наук. – М., 1990. – 340 с.
34. Архипов И.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1991. – Вып. 55. – С. 3–6.
35. Архипов И.А. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 1992. – Т. 31. – С. 3–9.
36. Архипов И.А. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 1992. – Т. 31. – С. 10–15.
37. Архипов И.А. // Матер. докл. науч. конф. «Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии». – М., 1995. – С. 13.
38. Архипов И.А. // Вет. газета. – 1995. – № 5 (67). – С. 5.

39. Архипов И.А. // Ветеринария. – 1996. – № 4. – С. 31–36.
40. Архипов И.А. // Ветеринария. – 1997. – № 10. – С. 22–24.
41. Архипов И.А. // Ветеринария. – 1998. – № 11. – С. 20–22.
42. Архипов И.А. // Ветеринария. – 1999. – № 3. – С. 26–27.
43. Архипов И.А. // Ветеринария. – 1999. – № 12. – С. 24–25.
44. Архипов И.А. // Матер. 13-й Междунар. Межвуз. конф. – С.-Петербург, 2001. – С. 12–13.
45. Архипов И.А. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2002. – Т. 38. – С. 19–36.
46. Архипов И.А. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2003. – Т. 39. – С. 9–22.
47. Архипов И.А. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 39–41.
48. Архипов И.А., Воробьев М.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1979. – Вып. 24. – С. 5–7.
49. Архипов И.А., Архипова Д.Р. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1990. – Вып. 54. – С. 3–9.
50. Архипов И.А., Аксенова И.Н., Земсков В.А. // Ветеринария. – 1995. – № 2. – С. 38–39.
51. Архипов И.А., Веселова Т.П., Мусаев М.Б. // Ветеринария. – 1995. – № 3. – С. 30–31.
52. Архипов И.А., Абрамов В.Е., Аксенова И.Н. // Тр. ВГНКИ. – 1996. – № 25. – С. 30–33.
53. Архипов И.А., Мальцев К.Л., Дурдусов С.Д. и др. // Ветеринария. – 1997. – № 2. – С. 34–38.
54. Архипов И.А., Веселова Т.П., Мусаев М.Б. и др. // Матер. докл. науч. конф. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии». – М., 1997. – С. 7–9.
55. Архипов И.А., Шакиров А.Б., Касымбеков Б.К. и др. Антигельминтики. – Бишкек, 1998. – 59 с.
56. Архипов И.А., Шемяков Д.Н., Дурдусов С.Д., Рехвиашвили Э.И. // Ветеринария. – 1998. – № 1. – С. 6.
57. Архипов И.А., Меланич Н.М., Кошеваров Н.И. // Ветеринария. – 2001. – № 2. – С. 27–29.
58. Архипов И.А., Алексеев Е.Б., Дурдусов С.Д. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2002. – Вып. 3. – С. 16–18.
59. Архипов И.А., Бессонов А.С., Русаков С.В. и др. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2002. – Вып. 3. – С. 14–16.

60. Архипов И.А., Русаков С.В., Бессонов А.С. // Матер. докл. науч. конф. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2003. – С. 43–44.
61. Архипов И.А., Архипова Д.Р., Ястреб В.Б. и др. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2004. – Т. 40. – С. 427–433.
62. Архипов И.А., Мусаев М.Б. // Тр. Всер. ин-та гельминтол. – 2004. – Т. 40. – С. 23–33.
63. Архипов И.А., Кармалиев Р.С., Никитин В.Ф. и др. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2006. – Т. 44. – С. 260–267.
64. Архипов И.А., Кошеваров Н.И., Шемяков Д.Н. // Вет. патол. – 2006. – № 1. – С. 93–94.
65. Архипов И.А., Мусаев М.Б., Кошеваров Н.И. и др. // Вет. патол. – 2006. – № 1. – С. 91–93.
66. Архипов И.А., Архипова А.И., Кошеваров Н.И. // Рос. паразитол. журн. – 2008. – № 1. – С. 89–92.
67. Астафьев Б.А., Яроцкий Л.С., Лебедева М.Н. Экспериментальные модели паразитозов в биологии и медицине. – М.: Наука, 1989. – С. 246–249.
68. Аюпов Х.В. // Тез. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – М., 1958. – Ч. 3. – С. 9.
69. Аюпов Х.В. // Матер. науч. конф. Башкирской науч.-исслед. вет. лаб. – 1962. – С. 13–14.
70. Аюпов Х.В. // Матер. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1964. – Ч. 1. – С. 21–23.
71. Аюпов Х.В., Валиуллин С.В. // Матер. докл. конф., посвящ. 90-летию Казан. вет. ин-та. – Казань, 1963. – С. 129–130.
72. Аюпов Х.В., Хазиев Г.З. // Ветеринария. – 1974. – № 4. – С. 84–85.
73. Байдалин А.Я., Бородина В.В. // Матер. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1966. – Ч. 1. – С. 35–37.
74. Басанов Е.Р. // Матер. докл. науч. конф. «Гельминтозы – меры борьбы и профилактика». – 1994. – С. 12–14.
75. Батамаев Б.М., Водянов А.А. // Матер. докл. науч. конф. «Актуальные проблемы медицинской и ветеринарной паразитологии». – Витебск, 1993. – С. 103.
76. Баяндина Д.Г. // Матер. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1963. – Ч. 1. – С. 30–31.
77. Баяндина Д.Г., Бехли А.Ф., Брауде М.Б. и др. // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1962. – Т. 31. – С. 373–376.
78. Бекиров Р.Э. // Тез. докл. науч.-практ. конф. «Профилактика гельминтозов с.-х. животных в зонах отгонного животноводства и мелиорации земель», Джамбул, 29 сентября 1986. – М., 1986. – С. 19.

79. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. – Л.: Госмедиздат, 1963. – 152 с.
80. Белова Е.Е. Аноплоцефалытозы крупного рогатого скота в Среднем Поволжье: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – 2005. – 25 с.
81. Бене Ф. // Ветеринария. – 1999. – № 5–6. – С. 4–9.
82. Березкина С.В. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1989. – Вып. 51. – С. 21–23.
83. Березкина С.В. Лекарственные формы ветеринарных антгельминтиков: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – М., 1992. – 45 с.
84. Березкина С.В. // Матер. Всерос. симп. «Роль Российской гельминтологической школы в развитии паразитологии». – М., 1997. – С. 8–9.
85. Бессонов А.С. // Ветеринария. – 2003. – № 2. – С. 29–32.
86. Бирюков А.А. // Вет. клиника. – Екатеринбург, 2003. – № 10 (17). – С. 32–34.
87. Боев С.Н. // Изв. АН Каз. ССР. – 1948. – № 44, Вып. 6. – С. 146–150.
88. Бондарева В.И. // Сов. птицеводство. – 1940. – № 11–12. – С. 34.
89. Бонина О.М., Ефремова Е.А. // Матер. науч. конф. – Новосибирск, 1996. – С. 13–14.
90. Борзунов Е.Н. Эпизоотология токсокароза собак городской и сельской популяций в условиях Нижегородской области и усовершенствование мер борьбы с ним: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Иваново, 2002. – 24 с.
91. Борисова М.Н. Терапия филометроидоза карпов: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1988. – 25 с.
92. Борисова М.Н., Козаченко Н.Г., Васильков Г.В. // Бюл. Всес. ин-та эксп. вет. – 1981. – Вып. 41. – С. 21–24.
93. Бочаров М.Я. Разработка болусов пролонгированного действия с антгельминтиками: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1990. – 19 с.
94. Брагина Э.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1990. – Вып. 54. – С. 68–69.
95. Бырка В.И., Понамаренко В.Я. // Тез. докл. науч. конф. «Меры профилактики и борьбы с трематодогами человека и животных». – Сумы, 1991. – С. 20–21.
96. Буткус И.Ю. // Acta parasitol. Lithuanica. – 1975. – Т. 2, № 2. – С. 61–64.
97. Бундина Л.А. Пробстмариоз лошадей в Европейской части России: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1994. – 24 с.
98. Вареничев А.А. Лабораторная диагностика гельминтозов плотоядных и этиотропная терапия их при описторхозе: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1987. – 30 с.

99. Васильев А.А. // Ветеринария. – 1957. – № 1. – С. 43–46.
100. Васильев А.А. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1959. – Т. 6. – С. 191–194.
101. Васильев Д.Б. Паразитарные болезни рептилий: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 2000. – 25 с.
102. Васильев А.А., Величков И.В., Глузман И.Я. и др. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1970. – Вып. 4. – С. 23–25.
103. Василюскас Л. // Матер. науч. конф. – Кайшядорис, 1969. – С. 48–50.
104. Величкин П.А., Радун Ф.Л., Гришин Г.С. // Ветеринария. – 1972. – № 1. – С. 60–61.
105. Верета Л.Е. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1989. – Т. 30. – С. 34–36.
106. Верета Л.Е. // Матер. науч. конф. «Гельминтология сегодня: проблемы и перспективы». – М., 1989. – Т. 2. – С. 67.
107. Верета Л.Е. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1989. – Вып. 51. – С. 24–27.
108. Верета Л.Е., Кузнецов М.И., Скира В.Н. // Ветеринария. – М., 1989. – № 12. – С. 41–42.
109. Вертинская М.К., Новик Т.С., Вайткявичене З.А. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1988. – Т. 29. – С. 32–40.
110. Вершинин И.И., Нестеренко Н.И., Маслова А.А. // Сб. раб. по гельминтол. «Гельминты человека, животных и растений и борьба с ними». – М., 1963. – С. 432–433.
111. Веселова Т.П. Фасциолоцидные антгельминтики – четыреххлористый углерод, гексахлорэтан и гексахлорпараксилол: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – М., 1968.
112. Веселова Т.П., Воробьев М.А., Дорошина М.В. // Ветеринария. – 1963. – № 4. – С. 52.
113. Веселова Т.П., Дорошина М.В. // Ветеринария. – 1966. – № 9. – С. 41–42.
114. Веселова Т.П., Дорошина М.В., Требухин М.В. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1973. – Вып. 10. – С. 28–29.
115. Веселова Т.П., Дорошина М.В., Архипов И.А. // Матер. науч. конф. «Трематодозы животных и борьба с ними». – Баку, 1983. – С. 17–18.
116. Веселова Т.П., Дорошина М.В., Архипов И.А. // Бю. Всес. ин-та гельминтол. – 1986. – Вып. 42. – С. 27–28.
117. Веселова Т.П., Дорошина М.В., Архипов И.А. // Ветеринария. – 1987. – № 1. – С. 44–45.
118. Веселова Т.П., Дорошина М.В., Архипов И.А. // Ветеринария. – 1987. – № 3. – С. 57–58.



119. Веселова Т.П., Дорошина М.В., Архипов И.А., Мусаев М.Б. // Матер. 5-й Закавказ. конф. по паразитол. – Ереван, 1987. – С. 182–183.
120. Веселова Т.П., Дорошина М.В., Рысина Т.З., Иваницкий А.М. // Вест. с.-х. науки. – 1990. – № 9. – С. 154–156.
121. Веселова Т.П., Архипов И.А., Мусаев М.Б. // Матер. докл. науч. конф. «Гельминтозоозы – меры борьбы и профилактики». – М., 1994. – С. 44–45.
122. Вибе П.П. Авителлинозы домашних и диких жвачных животных: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – Алма-Ата, 1976. – С. 27–31, 42–43.
123. Вибе П.П., Султанкулов Т.Д., Мозарев Н.С. // Сб. раб. по гельминтол. – М.: Колос, 1971. – С. 80–83.
124. Викторов А.В., Дрияев В.А. // Зооиндустрия. – 2002. – № 8. – С. 16–18.
125. Вишняускас А.Й. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1971. – Т. 18. – С. 45–46.
126. Вишняускас А.Й. Терапия фасциолеза овец, фармакокинетика и механизм действия фасциолицидов: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – М., 1981. – 21 с.
127. Вишняускас А.Й. // Биология. – 1994. – № 1. – С. 96–97.
128. Вишняускас А.Й., Демидов Н.В., Варчукте З.А. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1974. – Т. 21. – С. 217–219.
129. Вишняускас А.Й., Резник Г.К., Гуданавичус Т.И. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1978. – Т. 24. – С. 39–45.
130. Воличев А.Н. Эколого-эпизоотологические аспекты профилактики основных паразитозов домашних плотоядных в условиях мегаполиса Москвы: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 2000. – 20 с.
131. Волкобой М.Ф., Щербань Н.П. Рекомендации по профилактике ботриоцефалеза карпов. (Укр.) МСХ УССР. Киев, 1960.
132. Волков Ф.А. // Ветеринария. – 1993. – № 7. – С. 35–36.
133. Волков Ф.А. // Матер. докл. науч. конф. «Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии». – 1995. – С. 36–37.
134. Волков Ф.А., Тарасов В.В., Шевченко С.В., Апалькин В.А. // Матер. науч. конф. «Профилактика паразитарных болезней животных ивермектином». – Новосибирск, 1991. – С. 22–26.
135. Волков Ф.А., Козяков В.С. // Матер. науч. конф. «Эпизоотология, диагностика, профилактика и меры борьбы с инвазионными болезнями животных». – Новосибирск, 1992. – С. 90–94.
136. Волков Ф.А., Апалькин В.А., Волков К.Ф. Макроциклические лактоны в ветеринарии (аверсект, дектомакс, дуотин, ивомек, ци-

- дектин, эквалан и другие препараты). – Новосибирск, 1995. – 100 с.
137. Волков Ф.А., Апалькин В.А., Волков К.Ф. Противопаразитарные средства. Справочник. – Новосибирск, 1996. – 75 с.
  138. Волков Ф.А., Волков К.Ф. Опыт применения ивомека в ветеринарии. – Новосибирск, 1999. – 35 с.
  139. Волков Ф.А., Волкова Е.Ф., Волков К.Ф. Авермектин и милбемицин в ветеринарной и медицинской практике. – Новосибирск, 2000. – 230 с.
  140. Воробьев М.А. // Тез. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1962. – Ч. 1. – С. 33–35.
  141. Вышемирский И.П. Аноפלостомалятозы овец в южной Киргизии: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Фрунзе, 1974. – 20 с.
  142. Вышемирский И.П. // Ветеринария. – 1974. – № 8. – С. 69–70.
  143. Гагарин В.Г. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1959. – Т. 5. – С. 160–162.
  144. Гаджиев И.М. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1984. – Вып. 37. – С. 47.
  145. Гаджиев И.М. Влияние антгельминтиков ивермектина, албендазола и фенотиазина на эмбриогенез и генетические структуры животных: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1985. – 22 с.
  146. Гаджиев Я.Г., Алиев А.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1974. – Вып. 13. – С. 47–51.
  147. Гайнуллина Х.Г. // Тр. Башк. НИВОС. – 1943. – Т. 4. – С. 149–169.
  148. Галлиулина А.М. // Сб. науч. тр. – Волгоград, 1998. – С. 287–288.
  149. Гапон Н.М. // Науч. тр. Омск. вет. ин-та. – 1971. – Т. 28. – С. 102–109.
  150. Гаркави Б.Л. // Ветеринария. – 1968. – № 8. – С. 58–59.
  151. Гелбахиани П.Г. // Бюл. Ин-та малярии и мед. паразитол. Минздрава Груз. ССР. – 1949. – № 4(6). – С. 26–28.
  152. Гелбахиани П.Г. Мужской папоротник и его лечебное применение. – Тбилиси: Грузмедиздат, 1957. – 98 с.
  153. Гильденблат А.А. // Тр. Моск. вет. академии. – 1988. – Т. 27. – С. 85–90.
  154. Гнедина М.П. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1938. – Т. 3. – С. 55–58.
  155. Гнедина М.П., Котельников Г.А., Крюкова К.А. и др. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1958. – Вып. 4. – С. 30–35.
  156. Головкина Л.П., Верета Л.Е., Супрашенков В. // Птицеводство. – 1993. – № 1. – С. 26.
  157. Городович Н.М. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2005. – Вып. 6. – С. 88–90.

158. Григорьев Ю.Е. Сетаризоз крупного рогатого скота в Нечерноземной зоне России и меры борьбы с ним: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 2000. – 130 с.
159. Григорьев А.В., Семенов С.В., Пристенский Д.В. и др. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2004. – Т. 40. – С. 85–93.
160. Григорян Г.А., Сваджян П.К. // Тр. Арм. н.-и. вет. ин-та. – Ереван, 1955. – Вып. 8. – С. 151–153.
161. Гриненко Н.В. Новые методы терапии тениаринхоза: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1964. – 150 с.
162. Гюльгязли Г.С. Токсикология, фармакология и разработка лекарственных форм бунамидина оксинафтоата: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1977. – 23 с.
163. Даугалиева Э.Х., Филиппов В.В. Иммунный статус и пути его коррекции при гельминтозах сельскохозяйственных животных. – М.: Агропромиздат, 1991. – С. 137–139.
164. Даугалиева Э.Х., Сидоркин В.А., Семенов С.В. и др. // Ветеринария. – 2000. – № 11. – С. 26–28.
165. Дахно И.С. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1985. – Вып. 40. – С. 29–32.
166. Дахно И.С., Березовский А.В., Дахно Г.Ф. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2004. – Т. 40. – С. 94–97.
167. Дашинимаев Б.Ц. // Матер. докл. науч. конф. «Легочные и желудочно-кишечные нематодозы человека и животных и меры борьбы с ними». – М., 1993. – С. 28.
168. Демидов Н.В. // Ветеринария. – 1955. – № 4. – С. 29–32.
169. Демидов Н.В. Антгельминтики в ветеринарии. – М.: Колос, 1982. – 367 с.
170. Демидов Н.В., Горохов В.В. // Тез. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1960. – Ч. 1. – С. 55.
171. Демидов Н.В., Кривоносос В.С., Штольба В.С. // Тез. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1962. – Ч. 1. – С. 55.
172. Денисова Л.И. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1975. – Т. 22. – С. 57–69.
173. Денисова Л.И., Батякина В.А. // Матер. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1965. – Ч. 1. – С. 70–72.
174. Деусов Н.Л. // Ветеринария. – 1955. – Вып. 32, № 4. – С. 36–37.
175. Диденко П.П. // Ветеринария. – 1972. – № 3. – С. 62–65.
176. Диденко П.П. // Тез. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – М., 1980. – С. 50–51.
177. Диденко П.П. // Ветеринария. – 1986. – № 2. – С. 46–48.
178. Диденко П.П., Демидов Н.В. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1983. – Вып. 28. – С. 13–16.

179. Дольников Ю.Я. // Свиноводство. – 1958. – № 2. – С. 39–40.
180. Дольников Ю.Я. // Тез. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1958. – С. 343–344.
181. Дольников Ю.Я. Изыскание антигельминтных средств и методов применения их в ветеринарии: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – М., 1970. – 47 с.
182. Дорошина М.В. // Матер. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1966. – Ч. 4. – С. 108–119.
183. Дорошина М.В. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1967. – Вып. 1. – С. 47–51.
184. Дорошина М.В. Фармакология и токсикология дихлорофена, битионола и фенасала: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1968. – 25 с.
185. Дорошина М.В. // Ветеринария. – 1983. – № 5. – С. 64–65.
186. Дорошина М.В., Брагина Э.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1987. – Т. 47. – С. 31–35.
187. Досжанова Г.Б. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2003. – Вып. 4. – С. 146–149.
188. Дубинина И.Н. // Матер. XII Моск. Междунар. вет. конгр. – М., 2004. – С. 46–48.
189. Дурдусов С.Д. Гельминты. Эпизоотология и профилактика основных гельминтозов мясного крупного рогатого скота в Калмыкии: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1994. – 130 с.
190. Дурдусов С.Д., Лазарев Г.М., Понамарев Н.М. // Тез. докл. Всерос. о-ва гельминтол. – М., 1992. – С. 20–21.
191. Егоров А.Н., Золотов В.С. // Тр. Завидовского науч.-опыт. заповедника. – М., 1986. – Вып. 5. – С. 173–177.
192. Ерболатов К.М. // Матер. науч. конф. «Проблемы профилактики паразитозов животных в Казахстане. – Алта-Ата, 1988. – С. 73.
193. Ершов В.С. и др. Справочник по ветеринарной гельминтологии. – М.: Колос, 1964. – С. 76–78.
194. Жабров А.В. Гельминтозы собак на урбанизированных территориях Среднего Поволжья: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Н. Новгород, 2002. – 19 с.
195. Журавец А.К. // Ветеринария. – 1968. – № 4. – С. 49–50.
196. Журавец А.К. Испытание терапевтической эффективности битионола и триноина при фасциолезе овец : Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1969. – 25 с.
197. Згардан Е.С., Мунтян Н.И., Караре М.В. // Колхозно-совхозное производство Молдавии. – 1966. – № 2. – С. 42–43.

198. Згардан Е.С., Мунтян Н.И., Караре М.В. // Сб. раб. по гельминтол. «Паразиты животных и растений». – М., 1968. – Вып. 4. – С. 118–121.
199. Зыкин Л.А., Сутягин В.С., Угрин И.Н. // Ветеринария. – 1964. – № 8. – С. 53.
200. Иванова З.И. // Ветеринария. – 1963. – № 12. – С. 22–23.
201. Иванова П.С., Ульянов П.В. // Сб. науч. тр. Иванов. с.-х. ин-та. – 1954. – Вып. 12. – С. 180–197.
202. Иванова З.И., Полуэктов В.Ш. // Тр. ВГНКИ. – 1966. – Т. 13. – С. 405–410.
203. Ильясов И.Н. // Ветеринария. – 1970. – № 12. – С. 58.
204. Инструкция о мероприятиях по предупреждению и ликвидации заболеваний животных гельминтозами. – М., 1999. – Информтех. МСХиП РФ. – 71 с.
205. Ионов М.П. Краевая патология сельскохозяйственных животных. – Уфа, 1978. – С. 45–46.
206. Исмаилов Д.К. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1973. – Вып. 10. – С. 57–59.
207. Исмаилов Т.И. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1981. – Вып. 28. – С. 73.
208. Кадыров Н.Т. Делафондиоз лошадей табунного содержания (эпизоотология, патогенез, патоморфология, терапия и профилактика): Дис. ... докт. вет. наук. – М., 1983. – 45 с.
209. Кадыров Н.Т. // Вест. с.-х. науки Казахстана. – 1990. – № 1. – С. 73–74.
210. Кадыров Н.Т., Абубакиров С.А., Ибраев Б.К. и др. // Ветеринария. – 1991. – № 10. – С. 42–44.
211. Казачкова Р.В. Гельминтофауна водоплавающих птиц Брянской области и меры борьбы с основными гельминтозами: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 2003. – 23 с.
212. Калюжный С.И. Кишечные паразитозы собак и меры борьбы при микстинвазии (токсокароз+цистоизоспороз) у щенков: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Саратов, 2000. – 22 с.
213. Капанадзе К.И. // Ветеринария. – 1969. – № 9. – С. 58.
214. Карасев Н.Ф. // Вет. наука – производству. – 1985. – Т. 23. – С. 103–105.
215. Кармалиев Р.С. Резистентность стронгилят пищеварительного тракта овец к антигельминтикам и методы ее оценки: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1991. – 20 с.
216. Кармалиев Р.С. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 1992. – Т. 31. – С. 42–44.
217. Каспакбаев А.С., Рамазанов В.Т., Демидов Н.В. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1981. – Вып. 29. – С. 17–20.

218. Катков М.В. // Ветеринария. – 1963. – № 2. – С. 21–23.
219. Кербабаяев Э.Б., Метелица А.К., Стринадкин П.С., Аксенова И.Н. // Тез. докл. 5-й Всес. Акарол. совещ. – Фрунзе, 1985. – С. 149–150.
220. Кобакин В.В. // Тр. Ульяновского СХИ. – 1956. – Т. 4. – С. 383–385.
221. Кидяев В.И. Комплексная оценка применения ивермека при основных паразитозах крупного рогатого скота: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 2001. – 25 с.
222. Кириленко А.В. // Сб. раб. «Борьба с болезнями сельскохозяйственных животных в Забайкалье и на Дальнем Востоке». – Благовещенск, 1975. – Вып. 2. – С. 77–80.
223. Кленова И.Ф., Илюхина И.Н., Написанова Л.А. Зарубежные ветеринарные препараты в России. Справочник. – М., 1999. – С. 104–120.
224. Кленова И.Ф., Мальцев К.Л., Яременко Н.А., Архипов И.А. Ветеринарные препараты России: Справочник в 2-х т. – М., 2004. – 1040 с.
225. Клесов М.Д., Попова З.Г., Корж К.П. // Науч. тр. Укр. ин-та эксп. вет. – 1959. – Т. 26. – С. 131–138.
226. Ковалев Н.Е. // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1966. – Т. 35, № 2. – С. 234–235.
227. Ковалев И.П. Тегалид при фасциолезе жвачных: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1988. – 25 с.
228. Коваленко И.И. // Ветеринария. – 1968. – № 6. – С. 33.
229. Коваленко И.И. // Ветеринария. – 1976. – № 9. – С. 29.
230. Коваленко И.И. // Ветеринария. – 1981. – № 6. – С. 49.
231. Коваленко И.И. // Ветеринария. – 1988. – № 2. – С. 55–57.
232. Коваленко И.И., Кальченко А.А., Тропинин Г.В. // Ветеринария. – 1976. – № 9. – С. 29.
233. Коляда Е.Е. Эпизоотология и терапия фасциолеза и дикроцелиоза крупного рогатого скота в Среднем Поволжье: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 2004. – 25 с.
234. Кондратьев В.П., Диденко П.П., Михайлицин Ф.С. // Тез. докл. Всес. конф. «Профилактика и борьба с трематодозами в зонах мелиорации земель». – Баку, 1983. – С. 89–90.
235. Корешков М.Н. // Ветеринария. – 1995. – № 3. – С. 31–34.
236. Корешков М.Н. // Матер. Междунар. конф. «Актуальные проблемы ветеринарии». – Барнаул, 1995. – С. 129.
237. Корешков М.Н. // Матер. науч. конф. «Эпизоотология, диагностика, профилактика и меры борьбы с болезнями животных». – Новосибирск, 1997. – С. 190–191.

238. Корешков М.Н., Понамарев Н.М. // Матер. науч. конф. «Паразиты и вызываемые ими болезни в Сибири». – Новосибирск, 1997. – С. 62–63.
239. Корниенко И.Н. // Ветеринария. – 1949. – № 8. – С. 33.
240. Котельников Г.А. // Сб. раб. Вологод. н.-и. вет. опыт. ст. – 1959. – Вып. 3. – С. 78–86.
241. Котельников Г.А., Худошин В.И. // Ветеринария. – 1971. – № 10. – С. 84–85.
242. Котельников Г.А., Мигачева Л.Д., Белоусова М.А. // Ветеринария. – 1984. – № 8. – С. 44.
243. Кочиашвили Ш.В. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1977. – Вып. 17. – С. 17–18.
244. Кошеваров Н.И. Эпизоотология парамфистомоза крупного рогатого скота в Центральной части НЧЗ России и меры борьбы с ним: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1997. – 141 с.
245. Кравченко И.А. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2004. – Т. 40. – С. 139–147.
246. Кравченко И.А., Федотов С.В. // Матер. науч. конф. «Паразиты и паразитарные болезни в Западной Сибири». – Новосибирск, 1996. – С. 52–53.
247. Кротов А.И. Основы экспериментальной терапии гельминтозов. – М.: Медицина, 1973. – 235 с.
248. Кротов А.И., Бехли А.Ф., Брауде М.Б. и др. // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1962. – Т. 31. – С. 67.
249. Крылов М.В., Терюханов А.В. Инфекционные и инвазионные болезни водоплавающих птиц. – Л.: Колос, 1975. – С. 57–59.
250. Крюкова К.А., Цветаева Н.П. Парамфистомоз крупного рогатого скота. – Брошюра ВДНХ СССР. – 1959. – 8 с.
251. Кузнецов М.И. Аноплогофалатозы жвачных животных. – М.: Изд-во Колос, 1972. – 199 с.
252. Кузнецов М.И., Иргашев И.Х., Мустакимов А.Г. // Ветеринария. – 1967. – № 8. – С. 78–79.
253. Кузнецов М.И., Шамхалов В.М., Халидов З.Р. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1974. – Вып. 12. – С. 40–42.
254. Кузнецова Э.А. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2002. – С. 181–182.
255. Кузьмин А.А. Антгельминтики в ветеринарной медицине. – М.: Аквариум, 2000. – 142 с.
256. Лазарев Г.М., Пономарев И.А., Дурдусов С.Д. и др. // Ветеринария. – 1994. – № 2. – С. 22–23.
257. Лазовский И.В. // Тр. Бел. НИВИ. – 1940. – Т. 1. – С. 120–127.

258. Лаптева Л.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1984. – Вып. 37. – С. 54.
259. Лаптева Л.А. // Ветеринария. – 1985. – № 6. – С. 27–29.
260. Лаптева Л.А., Мусаев М.Б. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1996. – Вып. 56. – С. 42–45.
261. Лаптева Л.А., Архипов И.А. // Матер. науч. конф. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии». – М., 1997. – С. 87–88.
262. Лебедева М.Н. // Матер. 5-й нац. конф. по паразитол. – Варна, 1987. – С. 89–90.
263. Лемехов П.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1987. – С. 53–54.
264. Лемехов П.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1989. – № 52. – С. 29–32.
265. Липницкий С.С. // Вет. наука – производству. – Минск, 1990. – Вып. 28. – С. 136–138.
266. Липницкий С.С., Бирюк М.С. // Вет. наука – производству. – 1986. – Вып. 24. – С. 85–87.
267. Логачев Е.Д. и др. // Тр. Омск. вет. ин-та. – Омск, 1975. – Т. 31, Вып. 3. – С. 26–29.
268. Лочкарев В.А. // Ветеринария. – 1977. – № 6. – С. 19.
269. Лукин А.К., Худошин В.И. // Ветеринария. – 1975. – № 5. – С. 80–81.
270. Лукин А.К., Худошин В.И., Рубин А.С., Убираев С.П. // Тр. Саратов. н.-и. вет. ст. – 1977. – Т. 11. – С. 52–54.
271. Маградзе Б.Г. // Сов. ветеринария. – 1940. – № 1. – С. 25–26.
272. Максименко С.Н. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2007. – Т. 45. – С. 264–270.
273. Малахов А.В. Выявление устойчивости у *Ascaridia galli* Schrank, 1788 к антгельминтикам при аскаридозе и гетеракидозе: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1982. – 23 с.
274. Малахов А.В. // Ветеринария. – 1988. – № 7. – С. 27.
275. Малахов А.В. // Тез. докл. науч. конф. «Меры профилактики и борьбы с трематодозами». – Сумы, 1991. – С. 70–71.
276. Малахова Е.И. // Тез. докл. науч.-произв. конф. – Киев, 1967. – С. 178–180.
277. Малахова Е.И. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1968. – Т. 14. – С. 223–228.
278. Малахова Н.А. Гельминтозы лабораторных грызунов и меры борьбы с ними в питомниках и вивариях: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1991. – 20 с.
279. Малахова Е.И., Ершов В.С., Федотова М.Н. // Ветеринария. – 1967. – № 2. – С. 57–60.
280. Малыгин С.А., Мальцев Е.И. // Ветеринария. – 1970. – № 4. – С. 77.



281. Малышев К.Г. // Тр. Моск. пушно-мех. ин-та. – 1954. – Т. 4. – С. 295–298.
282. Мамаев Н.Х., Голин П.И., Омарова М.В. // Ветеринария. – 1988. – № 12. – С. 44–45.
283. Мамыкова О.И., Салтанова Н.П. // Докл. ВАСХНИЛ. – 1991. – № 12. – С. 37–39.
284. Мардыев А.М. // Матер. науч.-произв. конф. по пробл. гельминтол. – Самарканд–Тайляк, 1963. – С. 58–59.
285. Мариц Н.М., Набережный А.И. // Тез. докл. Всес. конф. мол. спец. по прудов. рыбоводству. – 1967. – С. 34.
286. Марченко В.А., Земиров Ю.С., Сантов В.Р., Бахтушкина А.И. // Матер. науч. конф. «Эпизоотология, диагностика, профилактика и меры борьбы с болезнями животных». – Новосибирск, 1997. – С. 205–211.
287. Мачинский А.П., Шепелев Д.С. // Уч. зап. Мордовского гос. ун-та. – Саранск, 1967. – С. 83–89.
288. Мереминский А.И. Парамфистоматидозы крупного рогатого скота в Украинском Полесье (изучение эпизоотологии, прогнозирования, диагностики, терапии и профилактики: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – 1971. – 41 с.
289. Мереминский А.И. и др. // Ветеринария. – 1975. – № 9. – С. 73–74.
290. Мигачева Л.Д. // Ветеринария. – 1981. – № 10. – С. 40–42.
291. Мигачева Л.Д., Котельников Г.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1987. – Вып. 48. – С. 81–83.
292. Минеев В.В. // Ветеринария. – 1981. – № 11. – С. 42.
293. Минжулин А.Г., Минжулина Т.В. // Науч.-техн. бюл. Сиб. отд. РАСХН. – 1990. – № 3. – С. 36–37.
294. Михайлищын Ф.С. и др. // Бюл. изобретений. – 1981. – № 46. – С. 304.
295. Мозговой И.Е. / В кн.: Ветеринарная фармакология. – М.: Сельхозиздат, 1948. – С. 573–589.
296. Москалев Б.С. // Тр. Воронеж. зовет. ин-та. – 1940. – Т. 6. – С. 72–114.
297. Москвин А.С. // Тез. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – Сумы, 1991. – С. 82–83.
298. Музыковский А.М. // Матер. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – М., 1968. – Ч. 2. – С. 228–230.
299. Музыковский А.М. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – М., 1977. – Вып. 21. – С. 39–41.
300. Мусаев М.Б. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1989. – Вып. 52. – С. 81.
301. Мусаев М.Б. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1990. – Вып. 54. – С. 35–40.

302. Мусаев М.Б. Усовершенствование терапии трематодозов домашних жвачных животных: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1991. – 130 с.
303. Мусаев М.Б., Архипов И.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1991. – Вып. 53. – С. 48–50.
304. Мусаев М.Б., Брагина Э.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1991. – Вып. 53. – С. 44–47.
305. Мусинов М.Ю. Ларвальные цестодозы животных и усовершенствование мер борьбы с ними: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Самарканд, 1988. – 18 с.
306. Мустакимов А.Г. Терапия мониезиоза овец фенасалом: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – 1969. – 29 с.
307. Надыкто М.В. // Ветеринария. – 1984. – № 6. – С. 37–38.
308. Назаров Т.С. // Ветеринария. – 1951. – № 4. – С. 30.
309. Назарова Н.С., Кленов А.П., Говоруха П.П. // Ветеринария. – 1971. – № 6. – С. 73–74.
310. Назарова Н.С., Крайф И., Хрусталеv А.В. / В кн. Ведение заповедного хозяйства в лесостепной и степной зонах СССР. – Воронеж, 1979. – С. 73–76.
311. Назарова Н.С., Муzyковский А.М., Сорокин А.Н. и др. // Ветеринария. – 1969. – № 6. – С. 57–59.
312. Нечиненный А.Д. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1976. – Вып. 18. – С. 42–51.
313. Никитин В.Ф. Параμφистоматозы крупного рогатого скота на Нижнем Поволжье и в Центральном районе Нечерноземной зоны РСФСР: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – 1978. – 45 с.
314. Никулин Т.Г. // Учебн. зап. Витебского вет. ин-та. – 1968. – Т. 20. – С. 21–26.
315. Новик Т.С. // Тез. докл. объедин. сессии Всерос. о-ва гельминтол. – М., 1992. – С. 36–37.
316. Новик Т.С., Савченко Н.Н. // Ветеринария. – 1986. – № 12. – С. 68–69.
317. Новик Т.С., Веретенникова Н.Л., Бессонов А.С. и др. // Матер. Всерос. симп. «Роль российской гельминтологической школы в развитии паразитологии». – М., 1997. – С. 36.
318. Нурхаматов Х.Г. // Матер. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1966. – Ч. 4. – С. 226–246.
319. Нурхаматов Х.Г. Испытание антгельминтной эффективности некоторых органических соединений при мониезиозе овец: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1967. – 22 с.
320. Ожигина С.Ф., Новик Т.С. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1991. – Вып. 55. – С. 116–117.

321. Озерская В.Н. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1950. – Т. 1У. – С. 136–137.
322. Олейник Н.К. Фармако-токсикологические свойства диафенетида: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – 1985. – 23 с.
323. Орлова К.В. // Ветеринария. – 1953. – № 4. – С. 20–22.
324. Оробец В.А., Сидоркин В.А., Саурина М.А. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 270–271.
325. Орынбаев Б. // Матер. к республ. сем. по борьбе с паразит. и незараз. бол. с.-х. животных. – Алма-Ата, 1974. – С. 209–210.
326. Ошхунов А.К., Акбаев М.Ш. // Матер. докл. науч. конф. «Ассоциативные паразитарные болезни, проблемы экологии и терапии». – М., 1995. – С. 116–117.
327. Павлов С.Д., Окунев А.М. // Сибирский вест. с.-х. науки. – 1990. – № 6. – С. 66–69.
328. Памятурене Д.А. Оптимизация сроков дегельминтизаций при фасциолезе жвачных и выявление наиболее перспективных фасциолицидов: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – 1989. – 22 с.
329. Палимпсестов М.А., Литвишко Н.Т., Харченко О.Н. // Сб. раб. по гельминтол. – М.: Изд-во АН СССР. – 1953. – С. 461–470.
330. Палимпсестов М.А., Литвишко Н.Т., Харченко О.Н., Прохвятилова И.И. // Сб. тр. Харьков. вет. ин-та. – 1954. – Т. 22. – С. 281–287.
331. Петров А.М. Ленточно-глистная болезнь травоядных / В кн. Цестодология. Курс вет. гельминтол. – М., 1931. – С. 43–47.
332. Петров А.М., Лосев Л.А., Скарбилович Т.С. // Тр. Вятского вет. ин-та. – 1934. – Т. 1, Вып. 3. – С. 72–93.
333. Петров А.М., Скворцова А.А., Философов В.Н. // Вест. соврем. вет. – 1929. – № 7/8. – С. 187–191.
334. Петров Ю.Ф., Кузьмичев В.В., Абалихин Б.Г. и др. // Матер. докл. науч. конф. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии». – М., 1997. – С. 116–117.
335. Петров Ю.Ф., Курочкина М.В. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2002. – Вып. 3. – С. 242–244.
336. Петров Ю.Ф., Еремеева О.Р., Садов К.М. и др. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – 2005. – Вып. 6. – С. 275–278.
337. Петров Ю.Ф., Иванюк В.П. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2003. – С. 324–325.
338. Петроченко В.И. // Ветеринария. – 1962. – № 4. – С. 36–41.

339. Петроченко В.И., Котельников Г.А. Гельминтозы домашних водоплавающих птиц. – Харьков: Изд-во Харьковского ун-та, 1960. – 130 с.
340. Петроченко В.И., Котельников Г.А. Гельминтозы птиц. – М.: Изд-во с.-х. литературы, 1963. – 248 с.
341. Петрухин И.В. // Тр. Моск. вет. акад. – 1956. – Т. 18. – С. 121–131.
342. Петрухин И.В. // Тр. Моск. вет. акад. – 1958. – № 2. – С. 36–37.
343. Пилюгин В.С. // Химия. – М., 2003. – 297 с.
344. Пирус Р.И. // Рыбное хозяйство. – Киев, 1982. – Вып. 34. – С. 70–73.
345. Плаан О. // Ветеринария. – 1964. – № 4. – С. 62–63.
346. Плотников Н.Н. // Сб. «Гельминты человека, животных и растений и меры борьбы с ними». – М.: Наука, 1968. – С. 116–117.
347. Плотников Н.Н., Литвинов С.К. // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1963. – Т. 32, № 4. – С. 405–407.
348. Подберезский К.Н. // Ветеринария. – 1951. – № 4. – С. 20–21.
349. Подгорный В.Р. // Матер. докл. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1963. – Ч. 2. – С. 43–45.
350. Подгорный В.Р. Испытание новых и ранее рекомендованных антгельминтиков при мониезиозе овец в сравнительном аспекте: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1964. – 212 с.
351. Подлесный Г.В. // Ветеринария (Укр.). – 1964. – Вып. 1. – С. 24–34.
352. Попова К.А. // Сб. раб. Курской науч.-исслед. вет. ст. – 1958. – № 1. – С. 57–65.
353. Потемкина В.А. // Сов. ветеринария. – 1937. – № 8. – С. 52–56.
354. Потемкина В.А. Гельминтозы домашних птиц. – М.: Сельхозгиз, 1953. – 168 с.
355. Потемкина В.А. // Ветеринария. – 1954. – № 4. – С. 14–15.
356. Пухов В.И., Величкин П.А., Кривошта Е.Е. // Тр. Ростов. обл. вет. опыт. ст. – 1940. – Вып. 8. – С. 251–255.
357. Пушкарев А.С. // Сб. науч. раб. – Волгоград, 1998. – С. 298–299.
358. Радионов П.В., Кемельбеков Н.К., Дадаев Н.М. Фенасал при кишечных цестодозах жвачных. – Красноярск, 1974. – Вып. 2. – С. 71–74.
359. Радун Ф.Л. Вопросы эпизоотологии и профилактики токсокароза собак, песцов и серебристо-черных лисиц в условиях Московской области: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1973. – 173 с.
360. Райхер Ш.Г. Изучение новых фасциолюцидных препаратов и изучение терапевтической эффективности сульфена и гексидна при фасциолезе крупного рогатого скота: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1974. – 25 с.

361. Рамазанов В.Г. // Вестн. с.-х. науки. – Алма-Ата, 1964. – № 6. – С. 77–83.
362. Растегаев Ю.М., Ибишев Г.И. // Вестн. с.-х. науки Казахстана. – 1988. – № 5. – С. 64–66.
363. Резник Г.А. // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1966. – Вып. 35, № 4. – С. 424.
364. Рехвиашвили Э.И. Эколого-эпизоотологические особенности трематодозов жвачных животных в условиях Северного и Центрального Кавказа и иммунобиологические основы их профилактики: Автореф. дис. ... докт. вет. наук. – Иваново, 2002. – 46 с.
365. Романовский А.Б. // Тр. Всес. ин-та по болезням птиц. – 1966. – Вып. 2(12). – С. 157–168.
366. Рубцова А.М. // Тр. Воронеж. зовет. ин-та. – 1956. – Т. 13. – С. 91–100.
367. Рудайтис А.А. Сравнительная оценка новых антгельминтиков при экспериментальном фасциолезе крупного рогатого скота: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1983. – 25 с.
368. Русаков С.В. Экологические аспекты применения ивомека, дуотина и фармацина в ветеринарии: Дис. ... канд. биол. наук. – М., 1997. – 15 с.
369. Русаков С.В., Диденко П.П., Зуев Д.В. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2006. – Т. 42. – С. 280–285.
370. Рыбалтовский О.В. // Доклады ВАСХНИЛ. – 1953. – № 7. – С. 37–40.
371. Рыбалтовский О.В. // Тр. Моск. технол. ин-та мясной и молочной промышленности. – 1956. – Вып. 6. – С. 248–254.
372. Рюдигер Х. // Ветеринария. – 1995. – № 9. – С. 16–22.
373. Савченко Н.Н. // Ветеринария. – 1990. – № 10. – С. 34–35.
374. Садов К.М., Косяев Н.И., Еремеева О.Р. и др. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2003. Вып. 4. – С. 371–373.
375. Сазанов А.М., Сафиуллин Р.Т., Киселев И.А. и др. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1989. – Вып. 53. – С. 56–59.
376. Сайфуллов И.С., Мамержанов С.И. // Ветеринария. – 1983. – № 2. – С. 43–46.
377. Салимов Б.С. Экспериментальные исследования по дикроцелиозу животных, эпизоотология заболевания и меры борьбы с ним в Узбекистане: Дис. ... докт. вет. наук. – М., 1974. – 419 с.
378. Салимов Б.С., Узаков У.Я. // Тр. Узб. науч.-исслед. вет. ин-та. – 1972. – Т. 20. – С. 182–183.
379. Сафиуллин Р.Т. // Ветеринария. – 1985. – № 3. – С. 38–41.
380. Сафиуллин Р.Т. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1988. – Вып. 49. – С. 51–53.

381. Сафиуллин Р.Т. Кишечные нематодозы свиней при моно- и смешанной инвазии: Дис. ... докт. вет. наук. – М., 1990. – 454 с.
382. Сафиуллин Р.Т. // Тез. докл. науч. конф. «Меры профилактики и борьбы с трематодозами человека и животных». – Сумы, 1991. – С. 108–109.
383. Сафиуллин Р.Т., Вечеркин А.С. // Матер. докл. науч. конф. «Актуальные вопросы теоретической и прикладной трематодологии и цестодологии». – М., 1997. – С. 140–141.
384. Сафиуллин Р.Т., Габдулин В.А. // Ветеринария. – 1997. – № 10. – С. 38–42.
385. Сафиуллин Р.Т., Малахова Е.И. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1976. – Вып. 17. – С. 55–59.
386. Сафиуллин Р.Т., Моисеев И.А., Забашта С.Н. // Ветеринария. – 1999. – № 9. – С. 33–36.
387. Сафиуллин Р.Т., Хромов К.А., Сафиуллин Р.Р., Абрамов В.Е. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2002. – Вып. 3. – С. 300–301.
388. Сейфулла Х.И. // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1964. – Т. 33, № 3. – С. 306–308.
389. Селиванова-Ярцева А.С. // Сб. науч. раб. Сиб. науч.-исслед. вет. ин-та. – 1954. – С. 193–197.
390. Селюнин В.А., Максина Т.П. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1981. – Вып. 29. – С. 29.
391. Семилет И. // Сов. птицеводство. – 1936. – № 9. – С. 37–40.
392. Семко С.А., Сафиуллин Р.Т. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2002. – С. 301–303.
393. Сивков Г.С., Домацкий В.Н., Федоров Ю.В. // Тез. докл. 2-й науч. конф. Новосиб. отд. Паразитол. о-ва «Паразиты и вызываемые ими болезни в Сибири». – Новосибирск, 1997. – С. 112–113.
394. Сигачева Ю.П. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1988. – Вып. 49. – С. 74–75.
395. Сидики Б. Гельминтофауна гусей в Центральной зоне Нечерноземья России и меры борьбы с основными гельминтозами: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1999. – 23 с.
396. Сидорова С.Г. // Тез. докл. науч. конф. по фармакол. – М., 1957. – С. 45–47.
397. Симецкий М.А., Удавливев Д.И., Филиппов В.В. и др. // Ветеринария. – 1994. – № 1. – С. 40–42.

398. Скачков Д.П. Испытание новых антгельминтиков при боттриоцефалезе карпов и токсикологическая характеристика галосфена: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1981. – 24 с.
399. Скачков Д.П., Музыкаловский А.М., Забудский С.А. // Ветеринария. – М., 1990. – № 6. – С. 42–44.
400. Скворцова Ф.К., Ястреб В.Б., Бессонов А.С. // Мед. паразитол. и паразит. бол. – 1987. – № 5. – С. 19–21.
401. Скира В.Н. Предотвращение эмбриотоксического действия бензи-мидазолкарбаматов: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – М., 1986. – 24 с.
402. Скосырских Л.Н. // Ветеринария. – 1987. – № 12. – С. 46–47.
403. Сопельченко М.И. // Тр. Молд. науч.-исслед. ин-та животноводства и ветеринарии. – 1963. – № 1. – С. 177–192.
404. Сосипатров В.Г. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1974. – Т. 21. – С. 61–66.
405. Степанов А.И. // Ветеринария. – 1959. – № 6. – С. 42.
406. Стратан Н.М. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1984. – № 39. – С. 82.
407. Султанкулов Т.Д. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1988. – Вып. 49. – С. 76.
408. Султанкулов Т.Д. // Сб. «Проблемы профилактики паразитозов животных в Казахстане». – Алма-Ата, 1988. – С. 78–80.
409. Султанкулов Т.Д., Вибе П.П., Копбосынов Б.К. // Матер. к республ. сем. по борьбе с паразит. и незаразн. бол. с.-х. животных. – Алма-Ата, 1974. – С. 234–236.
410. Тараненко И.Л., Гусев Е.Н. // Сб. раб. «Новое в профилактике болезней сельскохозяйственных животных на юге Украины». – Одесса, 1977. – С. 91–93.
411. Твердохлебов П.Т., Акопян В.Д., Давтян Э.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1977. – Вып. 20. – С. 71–72.
412. Твердохлебов П.Т. Биологические основы профилактики дикроцелиоза: Дис. ... докт. вет. наук. – М., 1981. – 415 с.
413. Твердохлебов П.Т., Амарбаев М.А. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1986. – Вып. 42. – С. 67–68.
414. Теслова Г.П. // Тр. Воронеж. науч.-исслед. вет. ст. – 1955. – № 4. – С. 179–185.
415. Тимохин Ю.В. // Матер. X Моск. междунар. вет. конгр. – М., 2002. – С. 270–274.
416. Тищенко Л.Г. // Матер. к республ. сем. по борьбе с паразит. и незаразн. бол. с.-х. животных. – 1974. – С. 238–239.
417. Тищенко В.В., Тищенко Л.Г. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1983. – Вып. 34. – С. 62–63.
418. Ткач В.И. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Кишинев, 1968. – 19 с.

419. Торопкин А.А. // С.-х. производство Поволжья. – 1966. – С. 40.
420. Торопкин А.А. // Тр. Ульяновского с.-х. ин-та. – 1967. – Т. 12, № 3. – С. 214–220.
421. Требоганова Н.В. Паразиты зубров в Центральном регионе России: мониторинг и профилактика заболеваний: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1997. – 25 с.
422. Файзыев М.К. // Известия АН Тат. ССР. Сер. биол. наук. – 1974. – № 3. – С. 87–89.
423. Федорченко Н.Г. Терапия крупного рогатого скота при хроническом парамфистоматидозе: Дис. ... канд. вет. наук. – 1966. – 166 с.
424. Феоктистов П.И. // Тр. науч.-исслед. ин-та птицеводства. – 1953. – Т. 23. – С. 144–180.
425. Фертиков В.И., Сонин М.Д., Рыковский А.С., Егоров А.Н. Гельминты диких копытных национального парка «Завидово» и лесной зоны России. – Тверь, 1999. – 80 с.
426. Фетисов В.И. // Ветеринария. – 1964. – № 11. – С. 47–48.
427. Фетисов В.И. // Матер. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1965. – Ч. 1. – С. 222–228.
428. Фетисов В.И. // Вест. с.-х. науки. – 1966. – № 8. – С. 94–96.
429. Фетисов В.И. // Тр. Всес. ин-та гельминтол. – 1968. – Т. 14. – С. 291–296.
430. Фетисов В.И. // Ветеринария. – 1969. – № 1. – С. 46–48.
431. Фетисов В.И. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1970. – Вып. 4. – С. 171–174.
432. Фетисов В.И. // Овцеводство. – 1971. – № 2. – С. 39.
433. Фетисов В.И. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1973. – Вып. 10. – С. 105.
434. Фетисов В.И. // Сб. раб. «Исследования по гельминтологии в Азербайджане» (о-во гельминтол. АН АзССР). – Баку, 1975. – С. 123–127.
435. Фетисов В.И. // Бюл. Всес. ин-та гельминтол. – 1976. – Вып. 18. – С. 96–100.
436. Хазиев Г.З., Нигматзянов Г.Н. // Ветеринария. – 1973. – № 6. – С. 67–68.
437. Харченко О.Н. // Птицеводство. – 1956. – № 11. – С. 39–40.
438. Холощанов В.А. // Матер. науч. конф. Всес. о-ва гельминтол. – 1963. – Ч. 2. – С. 163–165.
439. Хитенкова Л.П. // Тр. Моск. вет. академии. – 1961. – Т. 32. – С. 151–154.
440. Хитенкова Л.П., Писков В.В., Полуэктов В.Ш. // Ветеринария. – 1978. – № 2. – С. 60–61.
441. Худошин В.И. // Ветеринария. – 1969. – № 2. – С. 46.



442. Чубабрия И.Т. // Сакартвелось коллаурне. – 1954. – № 8. – С. 36.
443. Чубабрия И.Т. // Бюл. науч.-техн. информ. Груз. ин-та жив-ва и вет. – 1958. – № 1. – С. 26–28.
444. Чурина Н.В. // Ветеринария. – 1964. – № 1. – С. 23–24.
445. Шабает В.А., Макальский И.Г., Алтухаев И.К. // Науч.-техн. бюл. СО ВАСХНИЛ. – 1986. – № 18/19. – С. 63–66.
446. Шамхалов В.М., Аббасов А.И. // Сб. раб. Северо-Кавк. ЗНИВИ. – 1982. – Т. 13. – С. 137–140.
447. Шаркунас В.И. // Сб. науч. тр. Эстонской с.-х. акад. – 1963. – Ч. 3. – С. 34–35.
448. Шаяхметов С.М. Разработка эффективной системы профилактических мероприятий при дикроцелиозе животных Зауральской степи: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Уфа, 1977. – 23 с.
449. Шевцов А.А. // Ветеринария. – 1967. – № 5. – С. 81–82.
450. Шевцов А.А., Заскинд Л.П. Гельминты и гельминтозы домашних водоплавающих птиц. – Харьков: Изд-во Харьковского унив-та, 1960. – 242 с.
451. Шевченко Н.Х. // Узб. биол. журнал. – 1958. – № 5. – С. 65–67.
452. Шемяков Д.Н. Антгельминтная эффективность тетраксихола при фасциолезе и влияние его на организм и продуктивность жвачных: Дис. ... канд. вет. наук. – М., 1999. – 154 с.
453. Шеховцов В.С., Луценко Л.И., Мишарева Т.Я. // Ветеринария. – 1990. – № 5. – С. 69–71.
454. Шиленко Н.В., Черепанов А.А. // Матер. докл. науч. конф. Всерос. о-ва гельминтол. «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями». – М., 2003. – Вып. 4. – С. 494–496.
455. Шинкаренко А.Н. Гельминтофауна и меры борьбы с основными паразитами собак в г. Волгограде: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Иваново, 1999. – 16 с.
456. Шипшев Б.М. Эпизоотология фасциолеза жвачных животных в Кабардино-Балкарской Республике и совершенствование мер борьбы с ним: Дис. ... канд. вет. наук. – 1998. – 198 с.
457. Ширинов Н.М. // Птицеводство. – 1960. – № 8. – С. 43–44.
458. Шнайдемиллер А.П. // Сб. науч. раб. Сиб. науч.-исслед. вет. ин-та. – 1979. – № 35. – С. 17–21.
459. Шокина Н.П. // Сб. раб. Алтайской науч.-исслед. вет. ст. – 1957. – Вып. 1. – С. 283–289.
460. Шульц Р.С., Сулягин В.С. // Тр. Всес. зовет. ин-та им. Закавказ-Фкой федерации. – 1934. – Т. 1, Вып. 1. – С. 171–180.
461. Шумакович И.Е. Отчет ВИГИС (не опублик.). – 1993. – 15 с.
462. Щербань Н.П. // Матер. III науч. конф. паразитол. УССР. – Киев, 1960. – С. 411.

463. Якубович М.В., Мяцова Т.Я. // Ветеринария. – 1998. – № 2. – С. 36–37.
464. Якубовский М.В. // Матер. науч. конф. «Современные вопросы патологии сельскохозяйственных животных». – Минск, 2003. – С. 303–304.
465. Якубовский М.В., Ананченков М.А. // Ветеринария. – 1989. – № 9. – С. 44–46.
466. Ямов В.З., Евстафьев М.Н. // Сб. «Вопросы ветеринарной арахно-энтомологии». – Тюмень, 1986. – Вып. 30. – С. 9–10.
467. Ямов В.З., Окунев А.М., Захаров Р. // Уральские нивы. – 1989. – № 11. – С. 22–23.
468. Ястреб В.Б. // Тр. Всерос. ин-та гельминтол. – 2005. – Т. 41. – С. 439–444.
469. Ятусевич А.И. и др. // Матер. науч. конф. «Меры профилактики и борьбы с трематодозами человека и животных». – Сумы, 1991. – С. 136–137.
470. Adams E.J., Stephenson L.S., Latham M.C. et al. // J. Nutr. – 1994. – V. 124, N 10. – P. 1199–1206.
471. Akhtar M.S., Javed I. // Ind. Vet. J. – 1991. – V. 68, N 8. – P. 726–728.
472. Alam M.M., Samad M.A. // Bangladesh Vet. J. – 1997. – V.31, N 1/2. – P. 47–49.
473. Alarcon J. et al. // Archives of Neurology. – 1990. – V. 47, N 12. – P. 1278–1279.
474. Albers-Schonberg G., Arison B.H., Chabala J.C. et al. // J. Amer. Chem. Soc. – 1981. – V. 103. – P. 4216–4221.
475. Albonico M., Smith P.G., Hall A. et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1994. – V. 88, N 2. – P. 585–589.
476. Alford B.T., Wang G.T., Garces T.R. // Vet. Med. – 1986. – N. suppl. – P. 33–36.
477. Allen R.W., Enzie F.D., Samson K.S. // Amer. J. Vet. Res. – 1962. – V. 23, N 93. – P. 236–237.
478. Al-Qudah K.M., Sharif L.A., Al-Rawashden O.F., Al-Ani F.K. // Vet. Parasitol. – 1999. – V. 82, N 2. – P. 173–178.
479. Alva-Valdes R., Benz G.W., Wallance D.H. et al. // Amer. J. Vet. Res. – 1984. – N 4. – P. 685–686.
480. Alva-Valdes R., Wallance D.H., Holste J.E. et al. // Amer. J. Vet. Res. – 1986. – V. 47, N 12. – P. 2389–2392.
481. Alvinerie M., Sultra J.F., Galtier P., Toutain P.L. // Ann. Rech. Vet. – 1987. – V. 18, N 2. – P. 269–274.
482. Ambrosi M., Grelloni V. // Obiettivi e Documenti Vet. – 1991. – V. 12, N 9. – P. 89–91.
483. Ammann R.W. // Parasitol. Res. – 1991. – V. 77, N 4. – P. 290–293.

484. Ammann R.W., Ilitsch N., Marincek B., Freiburghaus A.U. // *Hepatology*. – 1994. – V. 19. – P. 735–742.
485. Andersen U. // *Tierarztl. Umschau*. – 1982. – V. 37, N 4. – P. 630–640.
486. Anderson F.L., Conder G.S., Mareland W.P. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1978. – V. 39, N 11. – P. 1861–1862.
487. Anderson F.L., Conder G.S., Mareland W.P. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1979. – V. 40, N 5. – P. 700–701.
488. Anderson F.L., Robertson E.L. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1982. – V. 43, N 10. – P. 1681–1683.
489. Anderson N., Petch D.A., Tan L.X. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1993. – V. 51, N 1/2. – P. 61–68.
490. Anderson N. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1996. – V. 54, N 3. – P. 344–345.
491. Andrews P. // *Vet. Med. Rev.* – 1976. – N 2. – P. 154–165.
492. Andrews S.J. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V. 88, N 1/2. – P. 139–146.
493. Andrews P., Thomas H. // *Tropenmed. Parasitol.* – 1979. – V. 30, N 3. – P. 391–400.
494. Andrews P., Thyssen J., Lorke D. // *Pharmacol. Therapie*. – 1983. – V. 19, N 2. – P. 245–295.
495. Andrews P., Thomas H., Pohlke R., Seubert J. // *Med. Res. Rev.* – 1983. – N 3. – P. 147–200.
496. Andrews P., Bonse G. / In: *Chemotherapy of Parasitic Diseases*. Edit. W.C. Campbell, R.S. Rew. – 1986. – P. 447–456.
497. Anon J. // *Farmers Weekly*. – 1987. – V. 106, N 17. – P. 6–14.
498. Araujo J.V., Belem P.A. // *Arquivo Bras. Med. Vet. Zoot.* – 1993. – V. 45, N 1. – P. 111–114.
499. Ardans A., Walter G. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1975. – V. 36, N 11. – P. 1589–1590.
500. Arm E., Deiana S., Casu S. // *Vet. Ital.* – 1967. – V. 18, N 9/10. – P. 536–550.
501. Armour J., Corba J. // *Vet. Rec.* – 1973. – V. 92, N 4. – P. 83–89.
502. Armour J., Bairden K., Batty A.F. et al. // *Vet. Rec.* – 1985. – V. 116, N 1. – P. 151–153.
503. Arundel A.A., Harmir A.N. // *Austral. Vet. J.* – 1982. – V. 58, N 1. – P. 35.
504. Asif M.M. et al. // *Veterinarstvi Archiv*. – 1995. – V. 65, N 6. – P. 185–192.
505. Asquith R.L., Kivipelto J. // *J. Equine Vet. Sci.* – 1988. – V. 7, N 6. – P. 353–355.
506. Averkin E.A., Beard C.C., Dvorak C.A. et al. // *J. Med. Chem.* – 1975. – V. 18. – P. 1164–1166.
507. Aubry M., Cowell P., Davey M., Shevde S. // *Brit. J. Pharmacol.* – 1970. – V. 38, N 2. – P. 306–307.

508. Austin W.C., Courtney W., Danilewicz J.C. et al. // *Nature (London)*. – 1966. – V. 212, N 10. – P. 1273–1274.
509. Awadzi K., Hero M., Opoku N.O. et al. // *Trop. Med. Parasitol.* – 1994. – V. 45. – P. 203–208.
510. Baeder C., Bahr H., Christ O. et al. // *Experientia*. – 1974. – V. 30. – P. 753–754.
511. Baggott D.G., Batty A.F., Ross D.B. // *Proc. of the 14-th World Congr. on Diseases of Cattle*. – 1986. – V. 1. – P. 160–165.
512. Baker N.F., Miller J.E., Madigan J.E. // *Equine Pract.* – 1984. – V. 6, N 3. – P. 8–19.
513. Baldock F.C., Flake W.F., Hopkins T.F. // *Res. Vet. Sci.* – 1977. – V. 23, N 2. – P. 237–239.
514. Bandits R., Sache S. // *Vet. Med. Rev.* – 1979. – N 2. – P. 129–133.
515. Банков Д.Е. Проучване на аноплицефалата у домашните преживани в България: Автореф. дис. ... канд. вет.-мед. науки. – София, 1965. – 22 с.
516. Bankov D.E. // *Vet.-Med. Nachr.* – 1977. – N 2. – P. 145–148.
517. Bansal S.R., Bhardway R.W., Ram S.M. et al. // *J. Vet. Parasitol.* – 1989. – V. 3, N 2. – P. 143–144.
518. Barlow C.H. // *Amer. J. Hyg. Monogr. Series*. – 1925. – N 4. – P. 93.
519. Barragry T.B. // *New Zealand Vet. J.* – 1984. – V. 32, N 11. – P. 191–199.
520. Barragry T.B. // *Can. Vet. J.* – 1987. – V. 28, N 4. – P. 512–517.
521. Barriga O.O. // *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* – 1991. – V. 198, N 2. – P. 216–221.
522. Barth D. // *Tierarztl. Umschr.* – 1974. – V. 29, N 2. – P. 104–110.
523. Barth D. // *Vet. Rec.* – 1983. – V. 113, N 2. – P. 300.
524. Barth D. // *Y-th Intern. Symp. of Helminthol.* – 1986. – P. 97.
525. Barth D., Batty A.F., Robin B., Preston J.M. // *Proc. 14-th World Congr. of Diseases of Cattle*. – 1986. – V. 1. – P. 157–159.
526. Bartler J. // *Medycyna Weter.* – 1989. – V. 45, N 8. – P. 482–483.
527. Bastid C., Azar C., Doyer M., Sahel J. // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – V. 39. – P. 1576–1580.
528. Bauer C. // *Berl. und Munch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1983. – V. 96, N 10. – P. 357–363.
529. Bauer C. // *Vet. Rec.* – 1990. – V. 127, N 14. – P. 353–354.
530. Bauer C. // *Prakt. Tierarztl.* – 1998. – V. 79, N 4. – P. 364–366.
531. Bauer C., Burger H.J. // *Deutsch. Tierarztl. Wschr.* – 1984. – V. 91, N 1. – P. 96–99.
532. Bauer C., Merkt J.C., Janke-Grimm G., Burder H.J. // *Vet. Parasitol.* – 1986. – V. 21, N 3. – P. 189–203.

533. Becker B., Mehlhorn H., Andrews P., Thomas H. // Exp. Parasitenkunde. – 1980. – V. 61, N 2. – P. 121–133.
534. Behrens H. // Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. – 1960. – V. 67, N 17. – P. 467–470.
535. Bek-Pederson S. // Dansk Veterinaertidsskift. – 2000. – V. 83, N 8. – P. 17–22.
536. Bello T.R. et al. // Amer. J. Vet. Res. – 1973. – V. 34, N 6. – P. 771–777.
537. Bello T.R., Laningham J.E. // J. of Equine Vet. Sci. – 1994. – V. 14, N 9. – P. 483–488.
538. Bennett D.Q. // Vet. Med. SAAS. – 1973. – V. 68, N 3. – P. 604–609.
539. Bennett D.Q. // Med. Vet. Prakt. – 1979. – V. 60, N 1. – P. 86.
540. Bennett D.Q. et al. // Amer. J. Vet. Res. – 1974. – V. 35, N 7. – P. 1003–1004.
541. Bennett J.L., Kohler P. // Exp. Parasitol. – 1987. – V. 63, N 1. – P. 49–57.
542. Bennett G.W. // J. Amer. Vet. Med. Assoc. – 1986. – V. 189, N 1. – P. 100–104.
543. Benz G.W. // J. Parasitol. – 1973. – V. 59, N 2. – P. 166–168.
544. Benz G.W. // Southwest. Entomol. (Suppl.). – 1985. – V. 7, N 1. – P. 43–50.
545. Benz G.W., Ernst J.V. // Amer. J. Vet. Res. – 1977. – V. 38, N 10. – P. 1425–1426.
546. Benz G.W., Ernst J.V. // Amer. J. Vet. Res. – 1978. – V. 39, N 9. – P. 1107–1108.
547. Benz G.W., Ernst J.V., Egerton J.R. // Amer. J. Vet. Res. – 1984. – V. 45, N 4. – P. 771–772.
548. Benz G.W., Roncalli R.A., Gross S.J. / In Ivermectin and abamectin, edit. W.C. Campbell. – New-York, 1989. – P. 215–230.
549. Bercold A.M., Koralkovas A. // Rev. Brazil. Med. – 1991. – V. 48, N 10. – P. 705–712.
550. Berger J. // J. S. Afr. Assoc. – 1980. – V. 51, N 1. – P. 51–58.
551. Beriajaya A., Spevenson P. // Penyakit Hewan. – 1985. – V. 17, N 1. – P. 5–7.
552. Bernard Y. // Bull. Soc. Vet. Prakt. – 1984. – V. 68, N 1. – P. 1–31.
553. Bernard Y. // Bull. Mensuel de la Soc. Vet. Pratique de France. – 1986. – V. 70, N 8. – P. 451–469.
554. Bernthsen A. Zur Kenntniss des Nethylenblau und verwandter Farbstoffe. Ber. – 1883. – V. 16. – P. 2896–2904.
555. Beseda I., Lietava P. // Veterinarstvi. – 1983. – V. 33, N 10. – P. 443–446.

556. Bessier B., Lyon J. // *J. Agriculture, West. Australia.* – 1990. – V. 70, N 8. – P. 451–469.
557. Betz L., Goldstein G.N. // *J. Physiology.* – 1981. – V. 312, N 2. – P. 365–376.
558. Bhongade H.G., Sarade D.B., Rode A.M., Sapre V.A. // *Ind. J. Vet. Med.* – 1993. – V. 13, N 2. – P. 75–76.
559. Bishop B.F. et al. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V. 91, N 2. – P. 163–176.
560. Bittencourt P.R., Gracia C.M., Martins R. et al. // *Neurology.* – 1992. – V. 42. – P. 492–496.
561. Blair W.R. // *Amer. Vet. Rev.* – 1905. – V. 18. – P. 1147–1151.
562. Boch J., Schmid K., Ruckrich H.-U. et al. // *Berl. und Munch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1983. – V. 96, N 10. – P. 338–346.
563. Boersema J.H. et al. // *Res. Vet. Sci.* – 1987. – V. 43. – P. 44–46.
564. Boes J., Eriksen L., Nansen P. // *Abst. VII Europ. Multicoll. of Parasitol.* – Parma, 1996. – P. 228.
565. Bogan J.A. // *Drugs Today.* – 1979. – V. 25, N 1. – P. 89–91.
566. Bogan J.A., Duncan J.L. // *Brit. Vet. J.* – 1984. – V. 140, N 4. – P. 361–367.
567. Bogan J.A., McKeller Q.A. // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 1988. – V. 11, N 2. – P. 260–268.
568. Bohl M. // *Fischerei- und Flubbiologie.* – 1972. – B. 21. – P. 52–65.
569. Boray J.C. // *Abstr. 9-th Int. WAAVP Conf.* – Budapest, 1981. – P. 13–17.
570. Boray J.C. / In *Chemotherapy of Parasitic Diseases* edit. W.C. Campbell, R.S. Rew. – New York and London, 1986. – 655 p.
571. Boray J.C., Eckert I. // *Exp. Parasitol.* – 1973. – V. 23, N 3. – P. 33.
572. Boray J.C., Strong M.B., Schellenbaum M., Orelli M. // *Abstr. 9-th Intern. WAAVP, Budapest.* – 1981.
573. Boray J.C., Crowfoot P.D., Strong M.B. et al. // *Vet. Rec.* – 1983. – V. 113, N 2. – P. 315–317.
574. Boray J.C., Jackson R., Strong M.B. // *New Zealand Vet. J.* – 1985. – V. 33, N 1. – P. 182–185.
575. Borgers M., Nollin S., Brabander M., Thienpoint D. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1975. – V. 36, N 10. – P. 1153–1166.
576. Bosman C.J., Thorold P.W., Purchase H.S. // *J. S. Afr. Vet. Med. Assoc.* – 1961. – V. 32, N 2. – P. 227–233.
577. Bossche V.H., Nollin S. // *Int. J. Parasitol.* – 1973. – V. 3, N 4. – P. 401–407.
578. Bossche V.H., Verhoeven H. // *Parasitology.* – 1979. – V. 84, N 1. – P. 1–10.
579. Bossche H.V. et al. // *Nature.* – 1979. – V. 273, N 4. – P. 626–630.

580. Bossche H., Rochette F., Horig C. // *Vet. Rec.* – 1982. – V. 78, N 3. – P. 876–877.
581. Bosse M., Stoye M. // *Zbl. Vet. Med.* – 1981. – V. 28, N 2. – S. 265–279.
582. Botero D., Unbe C.S., Sanchez J.L. et al. // *Trans. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg.* – 1993. – V. 87, N 5. – P. 576–577.
583. Boyer T.H. // *Bull. Assoc. Rep. Amph. Vet.* – 1992. – V. 2, N 1. – P. 9–14.
584. Bradley R.E., Conway D.P. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1970. – V. 31, N 7. – P. 1329–1333.
585. Bradley R.E., Radhokrisman C.V. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1973. – V. 34, N 4. – P. 475–477.
586. Bradley R.E., Randell W.F., Armstrong D.A. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1981. – V. 42, N 8. – P. 1062–1064.
587. Bray K.S.F. // *Austral. Vet. J.* – 1959. – V. 35, N 6. – P. 282–287.
588. Brem J.J., Bulman G.M. // *Vet. Argent.* – 1986. – V. 3, N 2. – P. 365–373.
589. Bremner K.C., Berie D.A., Hotson I.K. // *Vet. Rec.* – 1983. – V. 113, N 5. – P. 569.
590. Brener D., Becker M., Hasslacher D. // *Pract. Tierarztl.* – 1984. – V. 65, N 4. – P. 307–308.
591. Brent R.L. // *Teratol.* – 1986. – V. 34, N 3. – P. 359–360.
592. Brindley P.J., Sher A. // *Exp. Parasitol.* – 1990. – V. 71, N 2. – P. 245–248.
593. Brown H.D., Matzuk A.R., Ilves I.R. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1961. – V. 83. – P. 1764–1765.
594. Brown N.C., Hollinshead D.T., Kingsbury P.A., Malone J.C. // *Nature.* – 1962. – V. 194, N 2. – P. 379.
595. Brugmans J.P., Thienpont D.C. // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1971. – V. 217, N 2. – P. 313–316.
596. Burg R.W., Miller B.M., Baker E.E. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1979. – V. 15, N 3. – P. 361–367.
597. Burke T.M., Robertson E.L. // *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* – 1983. – V. 183, N 5. – P. 987–990.
598. Burke T.M., Robertson E.L. // *Parasitol.* – 1985. – V. 15, N 5. – P. 485–490.
599. Button C., Barton R., Honey P. // *Austral. Vet. J.* – 1988. – V. 65, N 1. – P. 157–158.
600. Calcott P., Fatig R. // *J. Antibiot.* – 1984. – V. 37, N 3. – P. 253–259.
601. Camacho A.A., Scatena A.P., Seba J.A. et al. // *YIII Econtrs-Pestiquisios Vet. Uni of Joboticabal, Sao Paulo – Brazil.* – 1993. – P. 90–91.
602. Campbell W.C. // *J. Parasitol.* – 1961. – V. 47, N 2. – P. 37.

603. Campbell W.C. // *Parasitol. Today*. – 1985. – V. 1. – P. 10–16.
604. Campbell W.C. *Ivermectin and abamectin*. Springer-Verlag. – 1989. – 363 p.
605. Campbell W.C., Fisher M.H., Stapley E.O. et al. // *Science*. – 1983. – V. 221, N 3. – P. 923–928.
606. Campbell W.C., Benz G.W. // *J. Vet. Pharmacol. and Ther.* – 1984. – V. 7, N 1. – P. 1–16.
607. Campbell W.C., Rew R.S. *Chemotherapy of parasitic diseases*. – Plenum Press. New York, London. – 1986. – 655 p.
608. Cankovic M., Rukavina J. // *Veterinaria*. – Sarajevo, 1973. – V. 22, N 2. – P. 195–198.
609. Cankovic M., Rozman M., Imamovic V., Pavica E. // *Vet. Glasnik*. – 1986. – V. 40, N 5. – P. 337–342.
610. Cankovic M., Imamovic V., Rosman M. // *Vet. Glasnik*. – 1988. – V. 42, N 6–7. – P. 373–380.
611. Cao X.M. // *Thai J. Vet. Med.* – 2000. – V. 28, N 2. – P. 49–51.
612. Cardini G., Papini R., Marconcini A., Taccini F. // *Obiettive e Documenti Vet.* – 1998. – V. 19, N 6. – P. 59–63.
613. Carmichael I.H., Soll M.D., Scherer H. // 11-th Conf World Assoc. for the Adv. of Vet. Parasitol., Rio de Janeiro. – 1985. – P. 106.
614. Carpio A., Santillan F., Leon P. et al. // *Arch. Intern. Med.* – 1995. – V. 155. – P. 1982–1988.
615. Castellanos H.C., Romero H.Q., Molina C.G. et al. // *Vet. Mexico*. – 1999. – V. 30, N 4. – P. 273–279.
616. Castillo J., De Mello W.C., Morales T.A. // *Brit. J. Pharmacol.* – 1964. – V. 22, N 4. – P. 463–477.
617. Cavier R. / In *Chemotherapy of Helminthiasis* edit R. Cavier, F. Hawking. – Oxford, 1973. – P. 215–436.
618. Caumes E., Carriere J., Detry A. et al. // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* – 1993. – V. 49, N 5. – P. 641–644.
619. Cauteren H., Vanderbenghe J., Herin V. et al. // *Drug and Chemical Toxicology*. – 1985. – V. 8, N 3. – P. 101–123.
620. Cawthorne R.J.G. *Anthelmintics for cattle, sheep, goats, pigs, horses and poultry*. – Weybridge, Surrey, England, 1984. – 280 p.
621. Cernea C., Cozma C., Jula I. et al. // *Rev. Roman de Med. Vet.* – 1998. – V. 8, N 4. – P. 67–74.
622. Chaia G., Chiari L., Silva D.S. et al. // *Pesquisa Agropecuaria Brasil.* – 1981. – V. 16, N 2. – P. 193–197.
623. Chandler A.C. *Hookworm Disease*. – Macmillan, New York, 1929. – 494 p.
624. Chartier C., Pors I. // *Vet. Rec.* – 1994. – V. 134, N 20. – P. 523–524.



625. Chartier C., Pors I., Galtier P., Alvinerie M. // *J. Vet. Pharm. and Ther.* – 1997. – V. 20, N 1. – P. 160.
626. Chartier C., Pors I., Sutra J.F., Alvinerie M. // *Vet. Rec.* – 2000. – V. 146, N 12. – P. 350–351.
627. Chaudhri S.S., Ruprah N.S., Gupta R.P. // *Ind. J. Anim. Res.* – 1983. – V. 53, N 7. – P. 722–723.
628. Chaudhri S.S., Jadav C.L., Ruprah N.S. // *Ind. J. Anim. Res.* – 1985. – V. 55, N 2. – P. 102–104.
629. Chermette R. // *L'elevage bovine, ovin-caprin.* – 1980. – N 99. – P. 26–30.
630. Chinnery J.B., Morris D.L. // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. and Hyg.* – 1986. – V. 80, N 5. – P. 815–817.
631. Chiral C., Demeure R., Desmoulins M. // *Rec. Med. Vet.* – 1969. – V. 145, N 2. – P. 161–174.
632. Chompoochan T., Nithiuthai S., Prasittirat P. // *Thai J. Vet. Med.* – 1998. – V. 28, N 2. – P. 49–59.
633. Chowanec W., Ziomko J., Darski J. // *Med. Vet.* – 1971. – V. 27, N 12. – P. 721–722.
634. Chowanec W., Ziomko J., Paciejenski H. // *Med. Wet.* – 1976. – V. 32, N 7. – P. 739–741.
635. Christensson D.A., Raue H., Bernstad S. // *Vet. Parasitol.* – 1991. – V. 38, N 1. – P. 41–47.
636. Christopherson J.B. // *Lancet*, 1918. – P. 325–327.
637. Chroust K. // *Acta Vet. (Brno).* – 1973. – V. 42, N 3. – P. 281–286.
638. Chroust K. // *Abst. VII Europ. Multicoll. of Parasitol.* – Parma, 1996. – P. 229.
639. Chroust K. // *Acta Vet. Brno.* – 1998. – V. 67, N 2. – P. 175–181.
640. Chroustova E., Hulka J., Jaros J. // *Vet. Med. (Praha).* – 1980. – V. 25, N 6. – P. 557–563.
641. Chung W.C., Fan P.C., Lin C.Y., Wu C.C. // *Int. J. Parasitol.* – 1991. – V. 21, N 2. – P. 269–270.
642. Ciordia H., McCampbell H.C., Struedemann J.A. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1978. – V. 39, N 5. – P. 517–518.
643. Clark J.N., Daurio C.P., Plue R.E. et al. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1992. – V. 53, N 5. – P. 517–520.
644. Clarkson M.J., Beg M.K. // *Vet. Rec.* – 1970. – V. 86, N 2. – P. 652.
645. Claxton J.R., Zambrano H., Ortiz P. et al. // *Vet. Rec.* – 1998. – V. 143, N 2. – P. 42–45.
646. Clive D., Spector J.A. // *Mutat. Res.* – 1975. – V. 31, N 1. – P. 17–29.
647. Coates S.T. // *Austral. Vet. Pract.* – 1987. – V. 17, N 3. – P. 103.
648. Coles G.S. // *Pestic. Sci.* – 1977. – V. 9, N 3. – P. 536–543.
649. Coles G.S. // *J. Helminthology.* – 1986. – V. 60, N 3. – P. 210–212.

650. Coles G.S., East J.M., Jenkins S.M. // *Experientia*. – 1974. – V. 30, N 10. – P. 1265.
651. Coles G.S., Bristol M.G. // *Vet. Rec.* – 1978. – V. 103, N 1. – P. 360–361.
652. Coles G.S., Simkins K. // *Vet. Rec.* – 1996. – V. 139, N 5. – P. 124.
653. Colglazier M.L., Kates K.S., Enzie F.D. // *J. Parasitol.* – 1975. – V. 61, N 6. – P. 778–779.
654. Colglazier M.L., Enzie F.D., Kates K.S. // *J. Pharm.* – 1977. – V. 63, N 4. – P. 724–727.
655. Coman S., Doana V., Milu A. // *Rev. Romana de Med. Vet.* – 2000. – V. 10, N 4. – P. 407–412.
656. Conder G.A., Marchiondo A.A., Andersen F.L. // *J. Parasitenkd.* – 1981. – V. 66, N 2. – P. 191–199.
657. Cook R. // *Vet. Med. Small Anim. Clin.* – 1975. – V. 70, N 12. – P. 17–18.
658. Cooper J.R., Bloom F.R., Roth R.H. *The biochemical basis of neuropharmacology*. – Oxford Univ. Press., 1982. – 250 p.
659. Corba J., Andresko K., Stobba P. et al. // *Vet. Med.* – 1978. – V. 23, N 8. – P. 485–489.
660. Corba J., Lietava P., Duwel D., Reisenleiter R. // *Brit. Vet. J.* – 1979. – V. 27, N 3. – P. 47–52.
661. Corba J., Stobba P., Legeny G. et al. // *Veterinarstvi*. – 1981. – V. 31, N 3. – P. 118–121.
662. Corba J. et al. // *Helminthologia*. – 1987. – V. 27, N 2. – P. 227–235.
663. Corba J., Krupicer I., Varady M., Petko B. // *Slovensky Vet. Casopis*. – 1993. – V. 18, N 5. – P. 99–102.
664. Corba J., Pralicka J., Varady M. et al. // *Slovensky Vet. Cosopis*. – 1995. – V. 20, N 3. – P. 143–147.
665. Corba J., Varady M., Tomasovicova O. et al. // *Slovensky Vet. Casopis*. – 1997. – V. 22, N 2. – P. 107–109.
666. Cordello del Campillo M.P., Banos D.P., Santo T. et al. // *An. Fac. Vet. Leon*. – 1976. – V. 22, N 22. – P. 39–46.
667. Cordero C.D., Rogo Vasquez F.A., Diez Banos P. // *Vet. Rec.* – 1980. – V. 106, N 1. – P. 458.
668. Corey J. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – P. 1044–1045.
669. Cornwell R.L. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 1966. – V. 60, N 5. – P. 525.
670. Costa A.J., Rocha U.F., Melto I., Vidotto O. // *Semina, Med. Vet.* – 1986. – N 7. – P. 28–33.
671. Couland J.P. // *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* – 1983. – V. 63, N 1. – P. 5–20.
672. Couland J.P., Rossignol J.F. // *Acta Trop. (Basel)*. – 1984. – V. 41, N 1. – P. 87–90.

673. Courtney C.H., Shearer J.K., Whitten R. // Amer. J. Vet. Rec. – 1985. – V. 46, N 6. – P. 1245–1246.
674. Courtney C.H., Greiner E., Whitten R. // Amer. J. Vet. Res. – 1986. – V. 47, N 1. – P. 110–122.
675. Craig T.M., Kunde J.M. // Amer. J. Vet. Res. – 1981. – V. 42, N 8. – P. 1422–1424.
676. Cramer L.G., Carvalho L.A., Bridl A.A. et al. // 11-th Conf. World Assoc. for Adv. of Vet. Parasitol., Rio de Janeiro. – 1985. – A. 126.
677. Cruz M., Cruz I., Horton J. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1991. – V. 85. – P. 244–247.
678. Dachman W.D., Adufour K.O., Bikin D.S. et al. // J. Infect. Dis. – 1994. – V. 169. – P. 689–691.
679. Das A.K., Chattopodhraj D.D., Mitra K. et al. // Ind. Vet. J. – 1990. – V. 67, N 9. – P. 862–863.
680. Davis M., Lucas J.M., Rosenbaum J., Wright D.E. // Nature. – 1966. – V. 211, N 50. – P. 882–883.
681. Davis M., Rosenbaum J., Wright D.E. // J. Sci. Ed. Agric. – 1969. – V. 20, N 12. – P. 748–754.
682. Dawson B.A., Lawrence R.C. // J. Assoc. Anal. Chem. – 1987. – V. 70, N 5. – P. 840–842.
683. Day T.A., Bennett J.L., Pax R.A. // Parasitology Today. – 1992. – V. 8, N 2. – P. 342–344.
684. Dayan A.D. // Acta Tropica. – 2003. – V. 86. – P. 141–159.
685. De Chaneet G.C., Casey R., Dixon F.F. et al. // Austral. Vet. J. – 1988. – V. 65, N 1. – P. 85–86.
686. Del Gastillo J., De Mello W.C., Morales T.A. // Brit. J. Pharmacol. – 1964. – V. 2, N 4. – P. 463–477.
687. Delatour P. // Europ. Vet. Sci. – 1982. – N 3. – P. 347–350.
688. Delatour P. // Vet. Res. Commun. – 1983. – V. 7, N 1. – P. 125–131.
689. Delatour P., Burgat-Sacaze V. // Rec. Med. Vet. – 1981. – V. 157, N 2. – P. 213–218.
690. Delatour P., Viviane B.S. // Rec. Med. Vet. – 1981. – V. 157, N 2. – P. 213–218.
691. Delatour P., Parish R., Gyurik J. // Ann. Res. Vet. – 1981. – V. 12, N 1. – P. 159–167.
692. Delatour P., Garnier F., Benoit E., Logan C.A. // J. Vet. Pharm. Ther. – 1984. – V. 7, N 1. – P. 139–145.
693. Delatour P., Parish R. Drug residues in animal. – Edit. by A.G. Rico. Acad. Press Inc. – 1986. – 204 p.
694. Delatour P., Garnier F., Benoit E., Caude I. // Res. Vet. Sci. – 1991. – V. 50, N 2. – P. 134–138.

695. Del Brutto O.H., Sotelo J. // *J. Neurosurg.* – 1990. – V. 72. – P. 816–817.
696. Del Brutto O.H., Sotelo J., Roman G.C. // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – V. 17. – P. 730–735.
697. Delic S., Cancovic M., Rosman M. // *Veterinaria.* – Sarajevo, 1971. – V. 20, N 4. – P. 507–512.
698. Demiaszkiewicz A.W., Drozd J., Lachowicz J. // *Magazyn Weterynaryjny.* – 1999. – V. 8, N 2. – P. 118–119.
699. Derkmann K., Hasslinger M.A. // *Berl. und Munch. Tierarztl. Wschr.* – 1977. – V. 90, N 5. – P. 95–98.
700. Devillard J.P., Vilemir P. // *Bull. Soc. Vet. Pract. Fr.* – 1976. – V. 60, N 9. – P. 563–577.
701. Dey-Hasra A. // *Vet. Med. Rev.* – 1976. – N 2. – P. 134–141.
702. Dickerson G., Hareenist M., Kingsbury P.A. // *Brit. Vet. J.* – 1971. – V. 127, N 11. – P. 43–51.
703. Dickins D.E. // *Proc Amer. Anim. Hoip. Assoc.* – 1973. – P. 37–48.
704. DiCuollo C.J., Miller J.A., Colman W.F. et al. // *Proc. Int. Conf. WAAVP 8-th Sydney, 1977.* – P. 31.
705. Diekman H.W., Buhring K.V. // *Metabolism and Pharmacokinetics.* – 1976. – N 2. – P. 107–112.
706. DiPietro J.A., Lock T.E., Todd K.S. // *Vet. Med. Small Anim. Clin.* – 1982. – V. 77, N 9. – P. 1403–1406.
707. DiPietro J.A., Todd K.S. // *Proc. of the Amer. Assoc. of Equine Pract., San Dieuj.* – 1989. – P. 611–618.
708. DiPietro J.A., Paul A.J., Ewert K.M. et al. // *Proc. of the Ann. Convent. of the Amer. Assoc. of Equine Pract.* – 1993. – V. 38. – P. 311–316.
709. Dollery C.T. // *Therapeutic Drugs.* – 1999. – V. 2. – P. 12–15.
710. Dorchies P. // *Bull. des G.T.V.* – 1987. – N 4. – P. 55–62.
711. Dorchies P., Lahitte J.D. // *Rev. Med.* – 1988. – V. 139, N 5. – P. 529–532.
712. Dorny P., Vercruysse J., Hilderson H., Berghen P. // *Vet. Res. Comm.* – 1988. – V. 12, N 3. – P. 335–342.
713. Dorny P., Vercruysse J., Jalila A. et al. // *J. Vet. Parasitol.* – 1994. – V. 53, N 3/4. – P. 233–241.
714. Dorough H.W. // *J. Environ. Path. Toxicol.* – 1980. – V. 3, N 1. – P. 11–19.
715. Dressel O., Kothe R. // *J. Chem. Ed.* – 1961. – V. 38. – P. 620–621.
716. Drudge J.H., Lyons E.T., Tolliver S.C. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1974. – V. 34, N 4. – P. 1409–1412.
717. Drudge J.H. et al. // *Vet. Med. Small Anim. Clin.* – 1975. – V. 70, N 5. – P. 537–540.
718. Drudge J.H., Lyons E.T., Tolliver S.C. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1979. – V. 40, N 6. – P. 758–761.

719. Drudge J.H., Lyons E.T., Tolliver S.C. et al. // *Med. Vet. Prakt.* – 1983. – V. 64, N 2. – P. 414–417.
720. Drudge J.H., Tolliver S.C., Lyons E.T. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1984. – V. 45, N 4. – P. 804–809.
721. Drudge J.H. et al. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1985. – V. 46, N 2. – P. 2507–2511.
722. Dryden M.W., Ridley R.K. // *Vet. Parasitol.* – 1999. – V. 82, N 4. – P. 311–315.
723. Duarte Z., Gartier J.C., Gayral P. // *Parasite.* – 1994. – V. 1, N 1. – P. 57–64.
724. Dubey J.P., Hoover E.A., Stromberg P.C., Toussant M.J. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1978. – V. 38, N 8. – P. 1027–1031.
725. Dubey J.P., Beattie C.P. // *Boca Raton (Fra.)*. – 1988. – P. 220.
726. Dubinsky P. // *Helminthologia.* – 1999. – V. 36, N 3. – P. 159–165.
727. Dunn A.M. // *Vet. Helminthology.* – 1978. – P. 67–70.
728. Duncan J.L., Arundel J.H., Drudgae J.H. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1988. – V. 30, N 1. – P. 57–72.
729. Du Preez J.L., A.P. // *Onderstepoort J. Vet. Res.* – 1996. – V. 63, N 3. – P. 209–211.
730. Durez J., Pecheur M. // *Ann. Med. Vet.* – 1972. – V. 116, N 7. – P. 669–675.
731. Duwel D. // *Rev. Vet. Sci.* – 1975. – V. 19, N 3. – P. 327–329.
732. Duwel D. // *K. Praxis.* – 1978. – V. 23, N 2. – P. 237–242.
733. Duwel D. // *Die Blauen Hefte für den Tierarzt.* – 1979. – N 59. – P. 1–14.
734. Duwel D. // *Pest. Sci.* – 1980. – V. 9, N 3. – P. 550–555.
735. Duwel D. // *Vet. Parasitol.* – 1987. – V. 38, N 2. – P. 244–250.
736. Duwel D., Kursch R., Reisenleister R. // *Vet. Rec.* – 1975. – N 19. – P. 375.
737. Duwel D., Strassor H. // *Dtschr. Tierarztl. Wschr.* – 1978. – V. 85, N 2. – P. 239–241.
738. Duwel D., Barth D.W., Batte E.G. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1986. – V. 21, N 1. – P. 69–82.
739. Dzakula N., Ropic D. // *Vet. Archiv.* – 1984. – V. 54, N 1. – P. 105–115.
740. Eagleson J.S., Bowie J.Y. // *Vet. Rec.* – 1986. – V. 119, N 5. – P. 604.
741. Eckenhoff B., Cortese R., Wright J.C. et al. // *Pharm Res.* – 1987. – V. 4. – P. 46.
742. Eckert I. // *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1972. – V. 85, N 10. – P. 349–356.
743. Egerton J.R. et al. // *Tex. Rep. Biol. Med.* – 1968. – V. 27, N 2. – P. 561–580.

744. Egerton J.R., Ostlind D.A., Blair L.S. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1979. – V. 15, N 3. – P. 372–378.
745. Egerton J.R. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1981. – V. 8, N 1. – P. 83–88.
746. Egerton J.R., Suhayda D., Eary C.H. // *Vet. Parasitol.* – 1986. – V. 22, N 1. – P. 67–75.
747. Eichler D.A. // *Brit. Vet. J.* – 1973. – V. 129. – P. 533–543.
748. El-Sayad M.H. // *J. Egypt. Soc. Parasitol.* – 1997. – V. 27, N 1. – P. 131–132.
749. El-Seify M.A., El-Shafei M.A., Nabin A.M. // *YIII Sci. Congr., Fac. Vet. Med. Assiut Univ.* – 1998. – P. 459–470.
750. EMEA – European Med. Evaluation Agency. Praziquantel Summary Report by CVMP, London, 1996.
751. EMEA – European Med. Evaluation Agency. Mebendazole Summary Report by CVMP, London, July, 1996. – March, 2001.
752. Enigk K., Duwel D. // *Deutsche Tierarztl. Wschr.* – 1960. – V. 67, N 19. – P. 535–540.
753. Enigk K., Dey-Hazra A. // *Tierarztl. Umsch.* – 1968. – V. 23, N 12. – P. 584–588.
754. Enigk K., Dey-Hazra A. // *Prakt. Tierarztl.* – 1974. – V. 55, N 8. – S. 417–422.
755. Enigk K., Dey-Hazra A. // *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1977. – V. 76, N 19. – P. 19–23.
756. Enigk K., Dey-Hazra A. // *Vet. Med. Rev.* – 1978. – N 2. – P. 195–203.
757. Enzie F.D., Colglazier M.L. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1960. – V. 21, N 83. – P. 628–630.
758. Epe C., Pankov W.R., Schnieder T., Stoye M. // *Appl. Parasitol.* – 1995. – V. 36, N 1. – P. 115–123.
759. Erhardt A., Lammler G., Hinz E., Themann H. // *Z. Exp. Parasitol.* – 1963. – V. 26, N 8. – P. 143–146.
760. Erdwars J.R. et al. // *J. Agr. West Austral.* – 1985. – V. 26, N 2. – P. 116–118.
761. Eriksson K.S., Maule A.G., Halton D.W. // *Parasitology.* – 1995. – V. 110, N 3. – P. 339–346.
762. Euzéby J., Hugonnet L., Bencheckh-Elfegoun C. // *Rev. Med. Vet.* – 1982. – V. 133, N 3. – P. 559–561.
763. Evans N.A. et al. // *Vet. Parasitol.* – 2001. – V. 49, N 1. – P. 107–109.
764. Eysker M. // *Res. Vet. Sci.* – 1981. – V. 30, N 1. – P. 62–65.
765. Eysker M., Kooyman F.N.J., Wemmenhove R. // *Vet. Parasitol.* – 1988. – V. 27, N 3/4. – P. 345–352.
766. Fajdiga M., Vizjak M. // *Vet. Novice.* – 1997. – V. 23, N 2. – P. 41–44.
767. Fernandez M. et al. // *New Zealand Vet. J.* – 1998. – V. 46, N 5. – P. 173–176.

768. Fetterer R.H., Rew R.S., Knight R.A. // *Vet. Parasitol.* – 1982. – V. 11, N 2. – P. 309–316.
769. Fischer K.L.A. / In: *Diss., Tierarztl. Hoch., Hannover, GFR.* – 1982. – 72 p.
770. Fisher M.H. // *Vet. Parasitol.* – 1986. – V. 37, N 3. – P. 348–352.
771. Fisher M.A., Jacobs D.E., Hutchinson M.J., Abbott E.M. // *Vet. Rec.* – 1993. – V. 132, N 19. – P. 473–475.
772. Flassoff F.G., Lindfeld C.A., Lemmelmohle G. // *Tierarztl. Umsch.* – 1980. – V. 35, N 3. – S. 148–151.
773. Flisser A., Madraza I., Plancarte A. et al. // *Lancet.* – 1993. – V. 342. – P. 748–749.
774. Foix J. // *Rev. Med. Vet.* – 1977. – V. 128, N 8–9. – P. 111–119.
775. Forster M., Hasslinger M.A. // *Berl. und Munch. Tierarztl. Wschr.* – 1974. – V. 87, N 17. – S. 325–327.
776. Forsyth B.A. // *Austral. Vet. J.* – 1966. – V. 42, N 4. – P. 412.
777. Fowler N.G., Evans D.A., Wickham R.A. // *Vet. Rec.* – 1970. – V. 86, N 2. – P. 106.
778. FOY Summary. NADA 140-912 Rintal (febantel), original. – 1991.
779. Fresenius N. // *Zeitschrift für Anal. Chem.* – 1988. – V. 331, N 7. – P. 745.
780. Friedman P., Platzer E. / *The Host Invader Interplay* (ed. H.V. Bossche). – 1980. – 604 p.
781. Fritz L., Wang C.C., Gorio A. // *Proc. Natur. Acad. Sci. USA.* – 1979. – V. 76, N 4. – P. 2062–2066.
782. Frohberg H. // *Salud Publica de Mejico.* – 1982. – V. XXII, N 6. – P. 605–622.
783. Frohberg H., Schulze-Schencking M. // *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* – 1984. – V. 34. – P. 1137–1144.
784. Frohberg H. // *Acta Leidensia.* – 1989. – V. 57. – P. 201–215.
785. Frohberg H., Schulze-Schencking M. // *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* – 1981. – V. 31. – P. 555–565.
786. Froyd G. // *Brit. Vet. J.* – 1968. – V. 124, N 3. – P. 116–125.
787. Frye F.L. *Biomedical and surgical aspects of captive reptile husbandry.* First Ed. Edwardsville K.S., Vet. Med. Publ. – 1981. – 170 p.
788. Frye F.L. *Biomedical and surgical aspects of captive reptile husbandry.* 2-nd enlarged ed. Krieger Publ. – 1991. – V. 1, N 2. – 637 p.
789. Frye F.L., Williams D.L. *Self-Assesment color review of reptiles and amphibians.* – Jova State Univ. Press. – 1995. – 124 p.
790. Fudsimuri I., Osada M., Homura K., Tokosaki M. // *Jap. J. Parasitol.* – 1965. – N 6. – P. 573–576.
791. Fujii T., Furuya T., Yamada Y., Nakumara Y. // *Proc. 13-th Int. Pig. Vet. Soc. Congr., Bangkok, Thailand.* – 1994. – P. 240.

792. Fukui M. // *J. Jap. Vet. Med. Assoc.* – 1960. – N 13. – P. 294–297.
793. Funk R.S. // *Bull. Chicago Herpetol. Soc.* – 1988. – V. 23, N 2. – P. 30.
794. Furguson D.L. // *J. Anim. Sci.* – 1981. – V. 53, N 12. – P. 1511–1515.
795. Furmaga S. et al. // *Med. Weter.* – 1976. – V. 32, N 12. – P. 734–737.
796. Gallie G.J., Sewell M.M. // *Trop. Anim. Health Product.* – 1978. – V. 10, N 1. – P. 36–38.
797. Galtier P. et al. // *An Rech. Vet.* – 1981. – V. 12. – P. 109–115.
798. Gao J., Liu Y.B., Wang X.H., Hu P.E. // *Chin. Med. J.* – 2003. – V. 116, N 11. – P. 1683–1686.
799. Garcia Perez A.L., Juste R.A., Kortabarria M.N. et al. // *Med. Vet.* – 1993. – V. 10, N 4. – P. 221–228.
800. Garcia C.A. et al. // *UNIMAR Ciencias.* – 1998. – V. 7, N 1. – P. 143–146.
801. Gauch R., Leuenberger U., Limacher W. et al. // *Z. Lebensmit. Unters. Forsch.* – 1983. – V. 173, N 2. – P. 117–120.
802. Gawor J., Boreska A. // *Medycyna Weterynaryjna.* – 1999. – V. 55, N 8. – P. 521–522.
803. Gederain J.C., Rico A.G., Lorgue G., Moris-Varga A. // *Rev. Med. Vet.* – 1969. – V. 120, N 2. – P. 145–158.
804. Gemmell M.A., Jonstone P.D., Oudemans G. // *Res. Vet. Sci.* – 1977. – V. 23, N 1. – P. 121–123.
805. Gemmell M.A., Jonstone P.D., Oudemans G. // *Res. Vet. Sci.* – 1980. – V. 29, N 1. – P. 131–132.
806. Genchi C., Traldi G., Manfredi M.T. // *Vet. Rec.* – 1990. – V. 126, N 4. – P. 77–80.
807. George L.W., Tanner M.L., Roberson et al. // *J. Amer. Vet. Med. Assoc.* – 1981. – V. 179, N 8. – P. 820–822.
808. Georgi J.R. // *Vet. Parasitol.* – 1978. – V. 34, N 1. – P. 129.
809. Georgi J.R., Slauson D.O., Theodorides V.T. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1978. – V. 39, N 6. – P. 803–806.
810. Georgi J.R., Rendano V.T., King J.M., Bianchi D.G. // *Cornell Vet.* – 1980. – V. 70, N 1. – P. 147–152.
811. Georgiev B., Gruiev A. // *Vet. Med. Nauk.* – 1979. – V. 16, N 1. – P. 45–51.
812. Ghouse M., Rodhakrishman K.T. // *Ind. Vet. J.* – 1993. – V. 70, N 1. – P. 69–70.
813. Giardia H., Plue R.E., Calvert G.V., Campbell H.C. // *Vet. Parasitol.* – 1987. – V. 23, N 3/4. – P. 265–271.
814. Gibson T.E. // *Vet. Rec.* – 1966. – V. 79, N 4. – P. 601.
815. Gibson T.E. // *Vet. Anthelm. Med. Techn. Com. N 33. Commonwealth Inst. of Helminthol, UK.* – 1975. – 145 p.



816. Gibson T.E., Parfitt J.W. // *Brit. Vet. J.* – 1971. – V. 121, N 5. – P. 201–206.
817. Gill B.S. // *Vet. Rec.* – 1993. – V. 133, N 24. – P. 603–604.
818. Gill J.S., Bali H.S. // *Ind. Vet. Med. J.* – 1987. – V. 11, N 4. – P. 231–233.
819. Gill J.S., Bali H.S., Miglani A. // *Ind. J. Parasitol.* – 1990. – V. 14, N 2. – P. 137–139.
820. Glenn J.L. // *J. Zoo Anim. Med.* – 1973. – V. 5, N 4. – P. 3–4.
821. Gonnert R., Schraufdtatter E. // *Arzneimittelforsch.* – 1960. – V. 10, N 2. – P. 881–884.
822. Gonnert R., Johannis J., Schraufdtatter E., Strafe R. // *Med. Com.* – 1963. – V. 7, N 4. – P. 540–567.
823. Gonzalez H., Plaza J., Montes G. et al. // *Bull. chileno de Parasitol.* – 1983. – V. 38, N 3/4. – P. 42–49.
824. Gordon H.M. // *J. of the Council of Sci. and Industrial Res.* – 1939. – V. 12, N 3. – P. 203–205.
825. Gough G.A.C., King H. // *J. Chem. Soc.* – 1930. – P. 669–694.
826. Graber M., Birgi E., Troncy P.M. // *Rev. Elev. et Med. Vet.* – 1971. – V. 24, N 1. – P. 37–41.
827. Gray J. Mebendazole. Reports from Covance Laboratories, UK. – 1999. – P. 1–31.
828. Greene B.M., Taylor H.R., Cupp E.W. et al. // *New Eng. J. Med.* – 1985. – V. 313, N 1. – P. 133–138.
829. Gregor W.W. // *Vet. Rec.* – 1963. – V. 75, N 10. – P. 1421–1422.
830. Gretillat S. // *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.* – 1957. – V. 10, N 3. – P. 221–230.
831. Grunder H.D. // *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1963. – V. 70, N 14. – P. 382–384.
832. Guan T.Y., Gong X.Y., Sun W.Z. et al. // *Chinese J. Vet. Sci. and Techn.* – 1989. – N 3. – P. 8–11.
833. Guerrero J. // *Proc. Int/ Symp. on the Biochem. of Parasites and Host-Parasite Relationships.* – Belgium, 1980. – P. 699–704.
834. Guerrero J., Sharp M.L. // *Equine Pract.* – 1979. – V. 1, N 2. – P. 54–56.
835. Guerrero K. et al. // *Exp. Parasitol.* – 1998. – V. 47, N 2. – P. 83–86.
836. Guilhon J. // *Rev. Med. Vet.* – 1956. – V. 132, N 10. – P. 733–749.
837. Guilhon J. // *Bull. de l'Acad. Vet. de France.* – 1962. – V. 35, N 7. – P. 271–274.
838. Guilhon J. // *Proc. of the 1-th Int. Conf. WAAVP.* – Hanover, 1963. – P. 122.
839. Guilhon J. // *Proc. of the 1-th Int. Conf. WAAVP.* – Roma, 1964. N 2. – P. 876–877.

862. Hawking F. / In Experimental chemotherapy (ed. R.J. Schnitzer, F. Hawking). – 1963. – P. 1–24.
863. Heath D.D., Christie M.J., Chevis R.A. // Parasitology. – 1975. – V. 70, N 2. – P. 273–285.
864. Hecht G., Gloxhuber Ch. // Toxikologischen Untersuch. Arzneimittelforschung. Aulendorf. – 1960. – V. 10, N 11. – P. 884–885.
865. Helle O. // Nord. Vet.-dsskr. – 1986. – V. 98, N 9. – P. 623–631.
866. Helle O., Gillund J., Li H. // Norsk Vet. – 1972. – V. 84, N 11. – P. 647–652.
867. Herd R.P. // Proc. Ann. Meet. Amer. Assoc. Vet. Pract. – 1986. – P. 86.
868. Herd R.P. // Current Ther. in Equine Med. – 1987. – N 2. – P. 331–332.
869. Herd R.P., Miller T.B., Gabel A.A. // J. Amer. Vet. Med. Assoc. – 1981. – V. 179, N 7. – P. 686–691.
870. Herd R.P., Heider L.E. // J. Amer. Vet. Med. Assoc. – 1985. – V. 186, N 10. – P. 1071–1074.
871. Herd R.P., Kociba G.J. // Equine Vet. J. – 1985. – V. 17, N 2. – P. 142–144.
872. Herlich H. // Amer. J. Vet. Res. – 1977. – V. 38, N 8. – P. 1247–1248.
873. Highfield A.C. Practical encyclopedia of keeping and breeding tortoises and freshwater turtles. – London, Carapace Press, 1996. – 204 p.
874. Hildebrandt J., Ilmolelian L.L. // Berl. und Munch. Tierarztl. Umsch. – 1968. – V. 81, N 9. – P. 178–180.
875. Himonas C.A., Lukas V. // Vet. Rec. – 1980. – V. 107, N 12. – P. 288–289.
876. Hohorst W., Graefe G. // Naturwissenschaften. – 1961. – V. 48, N 7. – P. 229–230.
877. Holenweger J.A., Taroco J.E. // Gaceta Vet. B. Aires TXLIV. – 1980. – N 370. – P. 420–426.
878. Holt P.E., Lawrence K. // Vet. Rec. – 1982. – V. 51, N 10. – P. 302–304.
879. Horak J.G. // J. South Afr. Vet. Med. Assoc. – 1962. – V. 33, N 2. – P. 203–208.
880. Horak J.G. // J. South Afr. Vet. Med. Assoc. – 1964. – V. 35, N 2. – P. 161–166.
881. Horak J.G. // J. South Afr. Vet. Med. Assoc. – 1965. – V. 36, N 4. – P. 561–566.
882. Horak J.G., Clark R. // Onderstepoort J. Vet. Res. – 1963. – V. 30, N 2. – P. 145–159.
883. Horton R.J. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1989. – V. 83. – P. 97–102.
884. Hotson I.K., Bliss W.J., Cox J.L. et al. // Proc. of 11-th Conf. World Ass. for Advancement of Vet. Parasitol. – Rio de Janeiro, 1985. – A 112.

840. Guilhon J. // Bull. de l'Acad. Vet. de France. – 1965. – V. 38, N 5. – P. 155–163.
841. Guilhon J., Priouzeau M. // Rev. Med. Vet. – 1945. – V. 121, N 8. – P. 225–237.
842. Guilhon J., Jalovet G. // Bull. de l'Acad. Vet. de France. – 1962. – V. 35, N 6. – P. 215–217.
843. Guilhon J., Graber M. // Bull. de l'Acad. Vet. de France. – 1962. – V. 35, N 7. – P. 275–278.
844. Guilhon J., Graber M. // Rev. Elev. et Med. Vet. – 1971. – V. 20, N 1. – P. 87–104.
845. Guilhon J., Couradeau G., Barnabe R. // Bull. Acad. Vet. France. – 1973. – V. 46, N 9. – P. 379–383.
846. Guillot F.S., Wright F.C., Oehler D. // Amer. J. Vet. Res. – 1986. – V. 47, N 4. – P. 525–527.
847. Guirik R.J., Chow A.W., Zaber B. et al. // Drug Metab. Dispos. – 1981. – V. 9. – P. 503–508.
848. Gundlach J.L., Furmaga S.U., Uchacz S., Sadzikavski A. // Med. Vet. – 1982. – V. 38, N 5. – P. 204–206.
849. Gundlach J.L., Sadzikowski P., Tomczuk K. // Med. Wet. – 1994. – V. 50, N 2. – P. 72–74.
850. Guralp N.D. // Vet. Med. Nachr. – 1969. – V. 1. – P. 66–75.
851. Guralp N.D., Oguz T., Zeybek H. // Ankara Univ. Vet. Fac. Dergisi. – 1977. – V. 24, N 1. – P. 85–89.
852. Guralp N.D., Tinar R. // J. Helminthol. – 1984. – V. 58, N 2. – P. 113–116.
853. Hall M.C., Forster N.D. // Amer. J. Vet. Med. – 1918. – V. 13, N 5. – P. 209–219.
854. Hamajima F. // Exp. Parasitol. – 1973. – N 7. – P. 129–134.
855. Han Y., Liu D., Li P.Y. Huang Z.G. // Lia. Anim. Vet. Med. – 1982. – V. 1. – P. 1–3.
856. Hariharan P., Gajendran K. // J. Cheiron. – 2000. – V. 29, N 1/2. – P. 35–37.
857. Hart R.J., Lee R.M. // Exp. Parasitol. – 1966. – V. 60, N 2. – P. 227–231.
858. Harvey-Clark C. // Bull. Ass. Rep. Amph. Vet. – 1991. – V. 1, N 1. – P. 7–8.
859. Hasslinger M.A., Muller R. // Vet. Nachr. – 1978. – N 2. – P. 186–191.
860. Hasslinger M.A., Barth D. // Dt. Tierarztl. Wsch. – 1982. – V. 89, N 2. – P. 62–65.
861. Hasslinger M.A., Tausend S. // Prakt. Tierarztl. – 1989. – V. 70, N 6. – P. 26–31.

909. Jung H., Hurtado M., Medina M.T. et al. // *J. Neurol.* – 1990. – V. 237. – P. 279–280.
910. Juris P., Corba J., Venglowsky J. // *Veterinarstvi.* – 1990. – V. 40, N 10. – P. 454–456.
911. Jzguierdo C.P. // *Adv. en Alimentacion y Mejora Animal.* – 1991. – V. 31, N 2. – P. 75–77.
912. Kalman M. // *Magy. Allatorv. Lapja.* – 1970. – V. 25, N 11. – P. 606–608.
913. Kane H.J., Behm C.A., Bryant C. // *Mol. and Biochem. Parasitol.* – 1980. – V. 20, N 1. – P. 347–355.
914. Kaplan M.M., Sakellariou S. // *Med. Vet.* – 1947. – V. 42, N 1. – P. 23–24.
915. Karms P.A., Luther D.G. // *J. Amer. Vet. Med. Ass.* – 1984. – V. 185, N 7. – P. 782–783.
916. Kass J., Wang C., Walround J., Stretton A. // *Proc. Natur. Acad. Sci. USA.* – 1980. – V. 77, N 10. – P. 6211–6215.
917. Kassai T. *Veterinary Helminthology.* Butterworth Heinemann. – 1999. – 260 p.
918. Kathiria L.G., Avsatthi B.L., Hasnani J.J. et al. // *Gujvet.* – 1987. – V. 15, N 1. – P. 8–12.
919. Katijar R.D., Varshnej T.R. // *Ind. J. Vet. Sci.* – 1963. – V. 33, N 1. – P. 94–98.
920. Kelly J.D., Bain S.A. // *N. Zealand Vet. J.* – 1975. – V. 23, N 1. – P. 229–232.
921. Kelsey F.H. // *Vet. Rec.* – 1966. – V. 78, N 9. – P. 94–98.
922. Kendall J.D., Edwards H.D. *Dicarbocyanine dyes / US Pat.* – 1946. – 2, 412, 815.
923. Kerboeuf D. et al. // *Rev. Med. Vet.* – 1997. – V. 148, N 2. – P. 131–136.
924. Keyser de H. // *Proc. Symp. Parasitosen der Wiederkaeuer.* – Germany, 1980. – P. 25–29.
925. Khallaajoune K., Stromberg B.E. // *Trop. Anim. Health and Prod.* – 1992. – V. 24, N 3. – P. 129–134.
926. Khera K.S. // *Teratol.* – 1984. – V. 29, N 4. – P. 411–416.
927. Khuroo M.S., Dar M.Y., Yattoo G.N. et al. // *Gastroenterology.* – 1993. – V. 104. – P. 1452–1459.
928. Kilgore R.L., Williame M.L., Benz G.W., Gross S.J. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1985. – V. 46, N 7. – P. 1553–1555.
929. King C., Greene B., Spangnolo P. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1983. – V. 24, N 3. – P. 453–456.
930. Kingsbury P.A., Reid J.F.S. // *Vet. Rec.* – 1981. – V. 109, N 18. – P. 404–407.

885. Hu D.G., Huang S.Y., Peng C.C. // *Ann. Res. Rep. Anim. Industry Res. Inst. – Taiwan*, 1990. – P. 24.
886. Jackson W.A. // *Pharmacol. J.* – 1972. – V. 209. – P. 614.
887. Jacob A. // *Tierarztl. Umschau.* – 1984. – V. 39, N 1. – P. 275–277.
888. Jacobs D.E., Fox M.T., Ryan W.G. // *Vet. Rec.* – 1987. – V. 120, N 2. – P. 269–279.
889. Jacobs D.E., Pilkington J.G., Reid I.F. // *J. Small Anim. Pract.* – 1988. – V. 29, N 4. – P. 525–530.
890. Jacobs D.E., Fisher M.A., Pillington J.G. // *J. Small Anim. Pract.* – 1990. – V. 31, N 1. – P. 59–63.
891. Jacobs D.E., Fisher M.A. In J.W. Lewis, R.M. Maizels / *Brit. Soc. for Parasitol., Institute of Biology.* – 1993.
892. Jacobs D.E., Arakava A., Courtney C.H. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1994. – V. 52, N 2. – P. 179–202.
893. Jacobs D.E., Hutchinson M.J., Parker L., Gibbons L. // *Vet. Rec.* – 1995. – V. 137, N 21. – P. 545.
894. Jacobs D.E., McTier T.L., Siedek E.M. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V. 91, N 3/4. – P. 333–345.
895. Jacobs D.E., Payne-Johnson M., Maitland T.P. et al. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V. 91, N 3/4. – P. 347–358.
896. Jacobson E.R. // *J. Zoo Anim. Med.* – 1976. – V. 7, N 2. – P. 14–15.
897. Jacobson E.R. // *Vet. Med. Small Anim. Clin.* – 1978. – V. 73, N 1. – P. 116–117.
898. Jamnadas V., Thomas J. // *Cent. Afr. J. Med.* – 1979. – V. 25, N 6. – P. 130.
899. Jee C., Park S. // *Korean J. Vet. Res.* – 1998. – V. 38, N 3. – P. 589–594.
900. Johns D.R., Philip J.R. // *Abstr. of Ass. Adv. Vet. Parasitol.* – 1977. – P. 109.
901. Johns D.R., Dickersen S.J. // *Austral. Vet. J.* – 1979. – V. 55, N 2. – P. 431–432.
902. Johnson K.E., Kazacos K.R., Blevins W.E., Cantwell H.D. // *J. Amer. Vet. Med. Ass.* – 1981. – V. 178, N 3. – P. 483–485.
903. Johnson E.G., Rowland W.K., Zimmerman G.L. et al. // *Compendium on Continuing Education for the Pract. Vet.* – 1999. – V. 20, N 4. – P. 116–123.
904. Jolivet G., Lafay E., Nicolas J.A. // *Bull. Acaf. oct. France.* – 1974. – V. 47, N 7. – P. 303–308.
905. Jones L.M. // *Vet. Rec.* – 1977. – V. 90, N 23. – P. 716–717.
906. Jones W.H. // *Vet. Rec.* – 1966. – V. 79, N 2/3. – P. 716–717.
907. Jones R.M. // *Vet. Parasitol.* – 1993. – V. 49, N 1. – P. 27–37.
908. Jonescu A., Dinu M. // *Zoot. Med. Vet.* – 1990. – V. 40, N 7–9. – P. 26–28.

931. Kirsch R. // Proc. 2-th Europ. Multicoll. Parasitol. Trogir. Yugoslavia. – 1975. – P. 109.
932. Kirsch R. // Z. Parasitenk. – 1976. – V. 50, N 3. – P. 223.
933. Kirsch R. // Dt. Tierarztl. Wschr. – 1977. – V. 84, N 2. – S. 52–54.
934. Kley T.R., Torbert B.J., Ochoa R. // J. Parasitol. – 1980. – V. 66, N 5. – P. 859–861.
935. Kliks M.M. // Soc. Sci. Med. – 1985. – V. 132, N 3. – P. 217–219.
936. Klingenberg R.J. // Bull. Ass. Rep. Amph. Vet. – 1992. – V. 2, N 2. – P. 5–6.
937. Knapp S.E. // Amer. J. Vet. Res. – 1968. – V. 26. – P. 1071–1078.
938. Knight R.A., Colglazier M.L. // Amer. J. Vet. Res. – 1976. – V. 38, N 6. – P. 807–808.
939. Knowles C.O., Casida J.E. // J. Agr. Food Chem. – 1966. – V. 14, N 5. – P. 566–572.
940. Knox L.H. US Pat. 2, 506, 458 assigned to Nopco Chem. Co. – 1950. – P. 48–49.
941. Kobuley T. // Acta Vet. Acad. Hungarical. – 1970. – V. 20. – P. 219–225.
942. Kobuley T., Udvarhelyi J. // Acta Vet. Acad. Sci. Hung. – 1972. – V. 22, N 2. – P. 219–223.
943. Kojima K., Yamamoto K., Nakanishi Y. // J. Chromatogr. – 1987. – V. 413, N 3. – P. 326–331.
944. Koko W.S., Galal M., Khulid H.S. // J. of Ethnopharmacology. – 2000. – V. 71, N 1/2. – P. 247–252.
945. Komuniecki P., Saz H.J. // J. Parasitol. – 1982. – V. 68, N 2. – P. 221–227.
946. Korner L. // Tierarztl. Umschr. – 1984. – V. 39, N 8. – P. 584–589.
947. Kotowski K. // Zycie Weterynaryjne. – 1997. – V. 72, N 11. – P. 441–442.
948. Kramers P.G.N., Gentile J.M., Gryseels B.J. et al. // Mutat. Res. – 1991. – V. 257. – P. 49–89.
949. Kraneveld F.C. // J. Comp. Pathol. and Ther. – 1925. – V. 38, N 2. – P. 117–119.
950. Kreig M.B. Green Medicine, Rand McNally, Chicago. – 1964. – 462 p.
951. Krueger H.R., Casida J.E., Niedermeier R.P. // J. Agr. Food Chem. – 1959. – V. 7. – P. 182–188.
952. Kruger K., Scholts C.H. // Agr. Ecol. and Environ. – 1995. – V. 53, N 1. – P. 13–18.
953. Kuchenmeister F. Animal and Vegetable Parasites of the Human body. – London, 1857. – 452 p.
954. Kumar P., Pachauri S.P. // J. Vet. Parasitol. – 1989. – V. 3, N 1. – P. 35–39.

955. Kushner S., Brancone L.M., Hewitt R.I. et al. // *J. Org. Chem.* – 1948. – V. 13. – P. 144–153.
956. Kuttler K.L., Matthews N.J., Marble D.W. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1963. – V. 24, N 1. – P. 52–58.
957. Kutzer E. // *Progress in neurology.* – 1989. – V. 2. – P. 393–399.
958. Kutzer E. // *Wiener Tierarztl. Monatschr.* – 1992. – V. 79, N 7. – P. 208–211.
959. Kutzer E., Prosl H., Frey H. // *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1974. – V. 81, N 1. – S. 112–119.
960. Labrique Y., Pecheur M., Pouplard L. // *Ann. Med. Vet.* – 1975. – V. 119, N 3. – P. 299–306.
961. Lacey E. // *Parasitol. Today.* – 1990. – N 6. – P. 112–115.
962. Lacey E., Brady R.L., Prichard R.K., Watson T.R. // *Vet. Parasitol.* – 1987. – V. 23, N 1/2. – P. 105–119.
963. Lafay J.P. // *Rec. Med. Vet.* – 1969. – V. 145, N 6. – P. 597–603.
964. Lammler G. // *Deutsche Tierarztl. Umsch.* – 1960. – V. 67, N 15. – P. 408–413.
965. Lammler G., Sanai B.N., Herzog H. // *Acta Vet. Acad. Sci. Hung.* – 1969. – V. 19, N 4. – P. 447–451.
966. Lancas G.R., Gordon L.R. *Toxicology / In Ivermectin and abamectin.* Edit. W.C. Campbell. – 1989. – P. 89–113.
967. Ланде Ю., Ярофке Д. Рептилии: болезни и лечение. Перев. с нем. – М.: Аквариум, 1999. – 317 с.
968. Lang T. // *Deutsch. Tierarztl. Praxis.* – 1991. – V. 72, N 2. – P. 16–18.
969. Lange E., Grassler R. // *Tierarztl. Umsch.* – 1975. – V. 30, N 8. – S. 392–395.
970. Lange E., Tompsen K. // *Tierarztl. Umsch.* – 1976. – V. 31, N 10. – S. 441–443.
971. Lankas G.R., Gordon L.R. / *In Ivermectin and abamectin.* Edit. W.C. Campbell. – 1989. – P. 89–113.
972. Lanusse C.E., Nare B., Prichard R.K. // *Xenobiotica.* – 1993. – V. 23, N 3. – P. 285–295.
973. Laszlo B., Kalman M., Jozsef S. // *Halaszat.* – 1970. – V. 16, N 2. – P. 36–37.
974. Latham M.C., Stephenson L.S., Kurz K.M., Kinoti S.N. // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* – 1990. – V. 43, N 1. – P. 170–179.
975. Leake C.D. *An Historical Account of Pharmacology to the 20-th Century*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois. – 1975. – 210 p.
976. Leaning W., Roncalli R., Brokken E.S. // *Proc. of the MSD AGVET Symp. on Rec. Developments in the control of animal parasites, XXII World Vet. Congr., Perth. Australia.* – 1983. – P. 22–41.

977. Lee R.M., Hodsolen M.R. // *Biochem. Pharmacol.* – 1963. – V. 12, N 12. – P. 1241–1252.
978. Lewis J., Wu C., Levine J., Berg H. // *Neuroscience.* – 1980. – V. 5, N 9. – P. 967–989.
979. Li Y.M., Zhang K.Y., Yan J. et al. // *Chinese J. Vet. Sci. and Tech.* – 1990. – N 10. – P. 12–13.
980. Li X.W., Guo C.L., Sun C.Q., Tie F.Y. // *Acta Agri. Boreali, Sinica.* – 1992. – V. 7, N 2. – P. 102–106.
981. Liang J.Y., Guo Z.B., Yu Y.G. et al. // *Chinese J. Vet. Med.* – 1997. – V. 23, N 4. – P. 14.
982. Liu W.D., Peng M., Cai J.Z. et al. // *Chinese J. Vet. Sci. and Tech.* – 1991. – V. 21, N 1. – P. 44–46.
983. Liu Y.H., Wong X.G., Chen Y.T. et al. // *Trans. Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1993. – V. 87, N 3. – P. 319–321.
984. Lloyd S., Soulsby E.J., Theodorides V.J. // *Experimentia.* – 1978. – V. 34, N 5. – P. 723–724.
985. Lloyd S., Soulsby E.J. // *Helminthology.* – 1984. – V. 21, N 2. – P. 169–175.
986. Logan N.B., Weatherly A.J., Phillips F.E. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1993. – V. 49, N 1. – P. 67–73.
987. Logan N.B., Weatherly A.J., Jones R.M. // *Vet. Parasitol.* – 1996. – V. 66, N 1/2. – P. 87–94.
988. Longin-Sauvageon C., Beguin J.C., Frement M. // *Lait (Lyon).* – 1990. – V. 70, N 1. – P. 37–44.
989. Louw J.P., Meyer S., Schroder J. // *J. S. Afr. Vet. Ass.* – 1980. – V. 51, N 4. – P. 251–261.
990. Lucas J.M. // *Brit. Vet. J.* – 1967. – V. 123. – P. 198–211.
991. Luong T.T., Doah V.P., Anderson N. // *Khoa Hoc Ky Thuat Thu Y.* – 1997. – V. 4, N 3. – P. 6–15.
992. Luz Pereira A.B. et al. // *Rev. Bras. de Parasitol. Vet.* – 1995. – V. 3, N 2. – P. 93–97.
993. Lynch J.E., Nelson B. // *J. Parasitol.* – 1959. – V. 45. – P. 659–662.
994. Lyons E.T., Drudge J.H., Tolliver S.C. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1981. – V. 42, N 4. – P. 685–686.
995. Lyons E.T., Drudge J.H., Tolliver S.C. // *Vet. Med.* – 1986. – V. 81, N 11. – P. 1062–1068.
996. Lyons E.T., Tolliver S.C., Drudge J.H. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1992. – V. 41, N 3/4. – P. 255–284.
997. Maes L., Vanparijs O., Lauwers H. // *Reme de Med. Vet.* – 1990. – V. 141, N 2. – P. 991–995.
998. Magdanyi L., Rakoszy G., Kovacs L. et al. Hung, Teljes HU 12898, assigned to E. Gu. T. Gyogyszervegyeszeti Gyar. – 1977.



999. Mage C. // *Cultivat.* – 1985. – V. 181, N 1. – P. 132–139.
1000. Mage C. // *Rev. de Med. Vet.* – 1990. – V. 141, N 4. – P. 287–289.
1001. Mage C., Reynal P.H. // *Bull. des G.T.V.* – 1990. – N 4. – P. 9–11.
1002. Mage C., Pothier F. // *Rev. Med. Vet.* – 1990. – V. 141, N 11. – P. 851–854.
1003. Mage C., Reynal P.H. // *Bull. des G.T.V.* – 1997. – N 3. – P. 47–52.
1004. Maggenti A.R. // *Proc. Helminthol. Soc. Wash.* – 1973. – V. 40, N 1. – P. 94–97.
1005. Malan F.S., Reinecke R.K., Scialdo R.C. // *J. S. Afr. Vet. Ass.* – 1981. – V. 52, N 2. – P. 127–130.
1006. Malone J.B., Rammey R.T., Loyacano A.F. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1984. – V. 45, N 3. – P. 851–854.
1007. Malvija H.C., Prasad A., Varma T.K. et al. // *Ind. Vet. J.* – 1994. – V. 71, N 3. – P. 222–224.
1008. Mann R.L., Bromer W.W. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1958. – V. 80. – P. 2714–2716.
1009. Mantel N., Tukey J.W., Ciminera J.L., Heyse J.F. // *Biomed. J.* – 1982. – V. 24, N 5. – P. 579–596.
1010. Maqbool A.S., Hashmi H.A., Amin M.K., Ullah K. // *Proc. of Pakistan Congress of Zoology.* – 1995. – P. 116–118.
1011. Maqbool A.S., Rasa S.H., Hayat C.S. et al. // *Veterinarski Archiv.* – 1998. – V. 68, N 4. – P. 121–125.
1012. Maqbool A., Anjum A.D., Ahmed M., Raza A. // *Buffalo J.* – 1999. – V. 15, N 17. – P. 353–359.
1013. Marriner S. // *Vet. Rec.* – 1986. – V. 118, N 7. – P. 181–184.
1014. Marriner S., Bogan J. // *Vet. Parasitol.* – 1980. – V. 108, N 1. – P. 177–179.
1015. Marriner S., Bogan J. // *Vet. Rec.* – 1981. – V. 109, N 2. – P. 477–478.
1016. Marriner S., Armour J. / In *Chemotherapy of Parasitic Diseases*, ed. W.C. Campbell, R.S. Rew. – 1986. – P. 287–299.
1017. Marriner S., McKinnon I., Bogan J.A. // *J. Vet. Pharm. Therap.* – 1987. – V. 10, N 1. – P. 175–179.
1018. Martin P., Lejambre L. // *Vet. Sci. Commun.* – 1979. – V. 3, N 2. – P. 159–164.
1019. Martin D. // *Abst. Ass. Adv. Vet. Parasitol.* – 1980. – P. 135.
1020. Martin R.J. // *Brit. J. Pharmacol.* – 1982. – V. 77, N 2. – P. 255–265.
1021. Martin W.B., Martell A.E. // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1948. – V. 70, N 12. – P. 1817–1818.
1022. Martinez-Moreno A., Jimenez V., Martinez-Cruz M. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1997. – V. 68, N 1/2. – P. 57–67.

1023. Masimirembwa C.M., Naik Y.S., Hasler J.A. // *Biochem. Pharma. Drug Dispos.* – 1994. – V. 15, N 1. – P. 33–43.
1024. Masntretta G., Pera R. // *Nuevo progreso veterinario.* – 1981. – V. 36, N 24. – P. 1196–1197.
1025. May J. // *Unser Milchvieh.* – 1984. – V. 36, N 2. – S. 858–860.
1026. May J. // *Unser Milchvieh.* – 1989. – V. 66, N 9. – S. 858–860.
1027. McCracken R.O., Stillwell W.H. // *Int. J. Parasitol.* – 1991. – V. 21, N 1. – P. 99–104.
1028. McCurdy H. et al. // *Vet. Med. Small Anim.* – 1976. – V. 71, N 1. – P. 97–100.
1029. McFarland J.W., Conover L.H., Howes H.L. et al. // *J. Med. Chem.* – 1969. – V. 12. – P. 1066–1079.
1030. McTier T.L., Siedek E.M., Clemence R.G. et al. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V. 91, N 3. – P. 333–345.
1031. Mehlhorn H., Duwel D., Raether W. *Diagnose und Therapie der Parasiten von Haus, Nutz und Heimtieren.* Gustav Fischer Verlag. – 1986. – S. 296–297.
1032. Mehlhorn H., Jones H.L., Weaterley A.J., Schumacher B. // *Parasitology Res.* – 1993. – V. 79, N 7. – P. 603–607.
1033. Meneghelli U.G., Barbo M.L., Magro J.E. et al. // *Arq. Gastroenterol.* – 1986. – V. 23. – P. 177–183.
1034. Michael S.A., El-Rafaii A.H., Mansour W.H. et al. // *Vet. Rec.* – 1979. – V. 104, N 2. – P. 338–340.
1035. Michel J.F. // *Parasitology.* – 1985. – V. 90, N 4. – P. 621–628
1036. Michiels M., Meuldermans W., Heykants J. // *191-th Amer. Chem. Soc. Nat. Meeting.* – 1986. – V. 191, N 9.
1037. Mijovic A. // *Zbornik I. Prvi Slowenski Vet. Kongress Portoz.* – 1993. – P. 231–235.
1038. Mikulikova D., Trnavsky K. // *Agents Action.* – 1980. – V. 10, N 4. – P. 374–377.
1039. Milla C., Mitrea L.J. // *Lucrari Stiintifice, Univ. Stiinte Agr., Bucures-ti Ser. C. Med. Vet.* – 1992. – V. 35. – P. 103–107.
1040. Miller C.R. // *Abst. of Ass. Adv. Vet. Parasitol.* – 1979. – P. 132.
1041. Miller T.W., Chaiet L., Cole D.J. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1979. – V. 15, N 3. – P. 368–371.
1042. Miller J.A., Kunz S.E., Ochler D.D., Miller R.W. // *J. Econ. Entomol.* – 1981. – V. 74, N 4. – P. 608–611.
1043. Минчева Н., Дикаев В. // *Изв. на центр. хелминтол. лаб.* – 1955. – Кн. 1. – С. 127–142.
1044. Minvielle M.C., Basualdo J.A. et al. // *Parasitol. Res.* – 1999. – V. 85, N 10. – P. 830–832.

1045. Misra S.C., Swain G., Dash B., Mohapatra N.B. // *Ind. Vet. J.* – 1989. – V. 66, N 9. – P. 858–860.
1046. Mitchell G.B., Maris L., Bonniwell M.A. // *Vet. Rec.* – 1998. – V. 143, N 14. – P. 399.
1047. Mohammed-Ali N.A., Bogan J.A. // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 1987. – N 10(2). – P. 127–133.
1048. Mohapatra P.K., Misra S.C., Panda M.R. et al. // *Ind. Vet. J.* – 1990. – V. 67, N 8. – P. 756–759.
1049. Mohrner T. / Personal report. Skansen Park, Stockholm, Sweden. – 1995.
1050. Monahan C.M., Chapman U.R., French D.D. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1995. – V. 59, N 3/4. – P. 241–248.
1051. Monov M. // *Вет. сборка.* – 1970. – Т. 8. – С. 21–24.
1052. Montgomerrie R.F. // *J. Comp. Pathol.* – 1926. – V. 39, N 1. – P. 113–131.
1053. Montgomerrie R.F. // *J. Ministr. Agric. London.* – 1927. – V. 34. – P. 435–443.
1054. Morettini B., Ambrosi M., Ranucci S. et al. // *Atti della Soc. Hal. di Buiatria.* – 1984. – V. 15. – P. 361–374.
1055. Morini E.G., Basso R. // *Gac. Vet.* – 1982. – N 372. – P. 677–681.
1056. Morris D.L., Dykes P.W., Dickson B. et al. // *Br. Med. J.* – 1983. – V. 286, N 1. – P. 103–104.
1057. Morris D.L., Richards K.S., Clarkson M.J., Taylor D.H. // *Vet. Parasitol.* – 1990. – V. 36, N 1/2. – P. 83–90.
1058. Mose Y.T. et al. // *Rev. Salud. Anim.* – 1981. – V. 3, N 2. – P. 75–83.
1059. Mrozik H., Jones H. et al. // *Experimentia.* – 1969. – N 25. – P. 883.
1060. Mrozik H., Bochis R.J., Escola P. // *J. Med. Chem.* – 1977. – V. 20, N 4. – P. 1225–1227.
1061. Mrozik H., Chabala J.C., Escola P. et al. // *Tetrabetron Lett.* – 1983. – V. 24. – P. 5333–5336.
1062. Mura D., Lei G. // *Parasitologia.* – Rome, 1960. – V. 2, N 1. – P. 257–259.
1063. Murmann P., Eberstien M., Frohberg H. // *Vet. Med. Nachr.* – 1976. – N 2. – P. 142–153.
1064. Mustafovic A. // *Vet. Glasn.* – 1983. – V. 37, N 12. – P. 955–964.
1065. Mylrea G.E., Mulley R.C., English A.W. // *Austr. Vet. J.* – 1991. – V. 68, N 2. – P. 74–75.
1066. Nahmias J., Goldsmith R., Soibelman M. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 1994. – V. 88. – P. 295–304.
1067. Nan X.K., Nian J.X., Cai D. // *Chinese J. Vet. Med.* – 1991. – V. 17, N 10. – P. 27–28.
1068. Neaw R., Callear J. // *Brit. Vet. J.* – 1973. – V. 129, N 1. – P. 79–82.

1069. Niec R., Rosa R., Lugovich R. // *Rev. Infest. Agropec.*, Buenos-Aires. – 1972. – Ser. 4, N 19. – P. 47–52.
1070. Nessel R.G., Jacob T.A., Robertson R.T. *Recent Development in the control of Animal Parasites.* MSD-Agvet, Rahway, NY. 1983. – P. 98–100.
1071. Noda S., Horie M. // *Helminthological Abstracts (Ser. A).* – 1985. – V. 54, N 2210. – P. 21–23.
1072. Nolan T.J., Hawdon J.M., Longhofer S.L. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1992. – V. 41, N 2. – P. 121–125.
1073. Oliveira V.W. et al. // *Boletim de Industria Animal.* – 1994. – V. 51, N 2. – P. 131–137.
1074. Olusi S., Jessop W., Shorqje A. // *Pediatr. Res.* – 1979. – V. 13. – P. 1237–1239.
1075. Osamura T., Kitho K., Ishikawa Y. et al. // *J. Japan Vet. Med. Ass.* – 1995. – V. 48, N 11. – P. 875–878.
1076. Ostlind D.A., Campbell W.C., Rick R.F. // *Brit. Vet. J.* – 1977. – V. 133, N 5. – P. 211–214.
1077. Ostlind D.A., Cifelli S., Lang R. // *Vet. Rec.* – 1979. – V. 105, N 1. – P. 168.
1078. Ostman O.W. // *Pract. Vet.* – 1973. – V. 43, N 1. – P. 23–25.
1079. Otto G.F., Maren T.H. // *Science.* – 1947. – V. 106, N 1. – P. 105–107.
1080. Overgaauw P.A. // *Crit. Rev. Microbiol.* – 1997. – V. 23, N 2. – P. 233–251.
1081. Owen I. // *Austral. Vet. J.* – 1988. – V. 65, N 9. – P. 267–270.
1082. Ozcan C. // *Vet. Fak. Derg. Ankara Univ.* – 1967. – V. 14, N 3. – P. 357–362.
1083. Paciejewski S., Gorski J. // *Med. Weter.* – 1991. – V. 12. – P. 553–554.
1084. Pall B., Mitra S.K., Sasmal N.K., Biswas D. // *Ind. Vet. J.* – 1995. – V. 72, N 1. – P. 52–55.
1085. Panichi M., Valle V.C. // *Vet. Bull.* – 1975. – V. 46. – P. 66–101.
1086. Parish R., Chow A.W., Gyurik R.J., Cramer R.E. // *Abstr. VIII-th Ass. Adv. Vet. Parasitol.* – 1977. – P. 217.
1087. Parr S.L., Gray J.S. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V. 88, N 3/4. – P. 187–197.
1088. Pax R., Bennett J.L., Fetterer R. // *Archiv Pharmacol.* – 1978. – V. 304, N 2. – P. 309–315.
1089. Payne P.A., Ridley R.K. // *Vet. Parasitol.* – 1999. – V. 85, N 4. – P. 305–312.
1090. Payne-Johnson M., Maitland T.P., Sherington J. et al. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V. 91, N 3. – P. 347–358.

1091. Pecheur M., Benakhla A. // *Ann. Med. Vet.* – 1982. – V. 126, N 1. – P. 47–53.
1092. Pegreff G. // *Vet. Ital.* – 1957. – V. 8, N 2. – P. 123–135.
1093. Penicaut B., Maugein P., Maisonneuve H., Rossignob J.F. // *Bull. Soc. Path. Exot. Filiales.* – 1983. – V. 76, N 5. – P. 698–708.
1094. Perroncito E. // *Ann. Acad. Agric. Torino.* – 1913. – V. 56, N 2. – P. 212–217.
1095. Petrov A., Mesov J., Rusev J. // *Vet. Sbirka.* – 1975. – V. 73, N 9. – P. 25–26.
1096. Pfeiffer H., Supperer R. // *Berl. Munch. Tierarztl. Wschr.* – 1976. – V. 89, N 4. – P. 249–252.
1097. Pfister K., Ducommun D., Kipfer H. // *Proc. of 12 Conf. World Assoc. for the Adv. of Vet. Parasitol. Montreal.* – 1987. – P. 24.
1098. Philip J.R., Shone U.K. // *J. S. Afr. Vet. Med. Ass.* – 1967. – V. 38, N 2. – P. 287.
1099. Pinheiro A.C., Echevaria F.A. // *Pesquisa Vet. Brasileira.* – 1990. – V. 10, N 1–2. – P. 19–21.
1100. Pivnichny J.V., Shim J.S., Zimmerman L.A. // *J. Pharm. Sci.* – 1983. – V. 72, N 12. – P. 1447–1449.
1101. Pommier P. // *J. de la Recherche Porcine en France.* – 1997. – V. 29. – P. 1–6.
1102. Pong S.S., Wang C.C., Fritz L. // *J. Neurochem.* – 1980. – V. 34, N 2. – P. 351–358.
1103. Pope D.G., Wilkinson P.K., Egerton J.R., Controy J. // *J. Pharm. Sci.* – 1985. – V. 74, N 10. – P. 1108–1110.
1104. Pramamik S., Saha S.B., Mukherjee G.S. // *Ind. J. of Vet. Med.* – 1999. – V. 19, N 1. – P. 72–73.
1105. Praslicka J., Juris P., Bjorn H. // *Helminthologia.* – 1998. – V. 35, N 4. – P. 197–201.
1106. Presson B.L., Hamm D., Yazwinski T.A., Pote L.M. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1984. – V. 45, N 6. – P. 1203–1204.
1107. Prichard R.K. // *Nature.* – 1970. – V. 228, N 5. – P. 684–685.
1108. Prichard R.K. // *Int. J. Parasitol.* – 1973. – V. 3, N 4. – P. 409–417.
1109. Prichard R.K. // *Austral. Vet. J.* – 1980. – V. 56, N 2. – P. 74–75.
1110. Prichard R.K., Hennessy D., Steel J., Lacey E. // *Res. Vet. Sci.* – 1985. – V. 39, N 1. – P. 173–178.
1111. Primm N.D., Hall W.F., Di Pietro J.A., Bane D.P. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1992. – V. 53, N 4. – P. 508–512.
1112. Puente G.L. // *Trop. Anim. Health and Prod.* – 1997. – V. 29, N 1. – P. 31–32.
1113. Pulliam J.D., Preston J.M. / In *Ivermectin and abamectin*, edit. W.C. Campbell. – 1989. – P. 149–162.

1114. Quiros Romero H., Vega R., Campo R. et al. // *Abst. VII Europ. Mil-  
ticoll. of Parasitol., Parma.* – 1996. – P. 302.
1115. Qureshi T., Davis D.S., Drowe D.L. // *J. of Wild life Dis.* – 1990. – V.  
26, N 2. – P. 231–235.
1116. Raeymaekers A.H. et al. // *J. Med. Chem.* – 1966. – V. 9, N 5. – P.  
545–551.
1117. Raeymaekers A.H.M., Van Gelder J.L.H., Roevens L.F. et al. // *Arz-  
neimittelforsch.* – 1978. – V. 28, N 5. – P. 586–594.
1118. Rahman A., Rahman A. // *Vet. Med. Rev.* – 1980. – N 1. – P. 50–53.
1119. Ranjan S., Trudeau C., Prichard R.K. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1992. –  
V. 42, N 2. – P. 227–231.
1120. Rapic D. // *Praxis Vet.* – 1980. – V. 27, N 1/2. – P. 15–18.
1121. Rapic D., Dzacula N., Cancovic M., Slojcevic D. // *Vet. Archiv.* –  
1984. – V. 54. – P. 13–18.
1122. Rauert I'D. // *Gas. Vet.* – 1967. – V. 29, N 205. – P. 348–349.
1123. Reddy M.R., Hafeez M. // *Venestock Adviser.* – 1987. – V. 12, N 3. –  
P. 33–37.
1124. Rehbein S., Vesser M. // *Vet. Rec.* – 1999. – V. 145, N 16. – P. 468.
1125. Reichenbach-Klinke H.H., Elkan E. *The principal diseases of lower  
vertebrates.* – New York: Acad. Press, 1965. – 599 p.
1126. Reid J.F.S., Armour J., Jennings F.W., Urguhart G.M. // *Vet. Rec.* –  
1968. – V. 83, N 1. – P. 14.
1127. Reina D., Anderson L., Habela M. et al. // *Vet. Parasitol.* – 2000. – V.  
89, N 1/2. – P. 139–147.
1128. Reinecke R.K. // *J. South Afr. Vet. Med. Ass.* – 1966. – V. 36, N 2. –  
P. 245–247.
1129. Reinecke R.K., Swart P.J. // *J. South Afr. Vet. Med. Ass.* – 1962. – V.  
33, N 2. – P. 203–208.
1130. Reinecke R.K., Roux D.J. // *J. South Afr. Vet. Med. Ass.* – 1972. – V.  
43, N 3. – P. 287–294.
1131. Renmin D. et al. // *Qinghai Xumu Shouyi Zazhi.* – 1993. – V. 23, N 2.  
– P. 21–23.
1132. Restani R. // *Parasitology.* – 1966. – V. 8, N 2. – P. 111–115.
1133. Rew R.S. // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* – 1978. – V. 1, N 1. – P. 183–  
198.
1134. Rew R.S., Knight R.A. // *J. Amer. Vet. Med. Ass.* – 1980. – V. 176, N  
7. – P. 1353–1354.
1135. Rew R.S., Urban J.F., Douvres F.W. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1986. – V.  
47, N 4. – P. 869–873.
1136. Rhodes A.P. // *N. Zeal. Vet. J.* – 1993. – V. 41, N 3. – P. 131–133.
1137. Ribbeck R., Lindner T., Haupt W. // *Tierarztl. Umschau.* – 1998. – V.  
53, N 6. – P. 326–328.

1138. Rickard L.C., Zimmerman C.L., Hoberg E.P. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1992. – V. 41, N 1–2. – P. 45–55.
1139. Ridsdill-Smith T.J. // *J. Austr. Entomol. Soc.* – 1988. – V. 27, N 10. – P. 175–178.
1140. Ridsdill-Smith T.J. // *J. Vet. Parasitol.* – 1993. – V. 48, N 1/4. – P. 127–137.
1141. Robertson E.L., Burke T.M. // *J. Amer. Vet. Med. Ass.* – 1982. – V. 180, N 3. – P. 53–55.
1142. Rohrbacher G.H. et al. // *Proc. 18-th World Vet. Congress. Paris.* – 1967.
1143. Rolf P.F., Boray J.C. // *Austral. Adv. in Vet. Sci.* – 1986. – P. 86–88.
1144. Rolf P.F., Boray J.C. // *Austral. Vet. J.* – 1987. – V. 64, N 11. – P. 328–332.
1145. Rolf P.F. // *Austral. Vet. J.* – 1990. – V. 67, N 1. – P. 2.
1146. Rolf P.F., Dawson K.L. // *Austral. Vet. J.* – 1994. – V. 71, N 9. – P. 304–306.
1147. Rollo I.M. *Chemotherapy of Parasitic Diseases in dogs. The pharmacological basis of therapeutics.* 5-th ed. – New York, 1975.
1148. Romaniuk K., Lipi S.Z. // *Med. Wet.* – 1998. – V. 7, N 5. – P. 348–350.
1149. Romanowski R.D., Rhoads M.L., Colglazier M.L., Kates K.C. // *J. Parasitol.* – 1975. – V. 61, N 7. – P. 777–778.
1150. Romero Q.H., Rodriguez H.D., Torres O.R. et al. // *Vet. Mexico.* – 1987. – V. 18, N 1. – P. 61–64.
1151. Rommel V.N., Crelek H., Harchner F. // *Berl/und Munch. Tierarztl. Wochenschr.* – 1976. – V. 89. – P. 255–257.
1152. Ronald N.C., Craig T.M., Bell R.R. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1979. – V. 40, N 11. – P. 1299–1300.
1153. Roncalli R.A. // *Prevent Vet. Med.* – 1984. – V. 2, N 5. – P. 569–578.
1154. Roncalli R.A. *Effects on cattle dung fauna / In W.C. Campbell Ivermectin and abamectin.* – Springer-Verlag, 1989. – P. 173–181.
1155. Roncalli R.A., Hotson I.K., Benitez-Usher C., Bridi A.A. // *Proc. of 29-th Ann. Meet. of Amer. Assoc. of Vet. Parasitol., New Orleans.* – 1984. – Abstr. 12.
1156. Ross D.B. // *Vet. Rec.* – 1966. – V. 83, N 1. – P. 69.
1157. Rossignol J.F., Maisonneuve H. // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1983. – V. 77, N 4. – P. 707–711.
1158. Rossignol J.F., Maisonneuve H. // *Ann. Trop. Med. Parasitol.* – 1984. – V. 78, N 1. – P. 135–144.
1159. Roszkopf W.I. // *Bull. Ass. Rep. Amph. Vet.* – 1992. – V. 2, N 1. – P. 7.
1160. Round M.C. // *Equine Vet. J.* – 1971. – N 3. – P. 31–35.
1161. Round M.C. // *Vet. Rec.* – 1976. – V. 99, N 20. – P. 393–395.

1162. Rouss U., Millmann J.G. // Tierarztl. Umsch. – 1971. – V. 26, N 9. – P. 442–450.
1163. Ruff T.F., Honess R.T., Stoddert H.L. // J. Amer. Vet. Med. Ass. – 1949. – V. 115. – P. 179–180.
1164. Rusev I. // Vet. Sbirka. – 1988. – V. 86, N 1. – P. 40–41.
1165. Ryan W.G., Armour J., Bairden K. et al. // Proc. of the 14-th World Congr. of Dis. of cattle. – Dublin, Ireland, 1986. – V. 1. – P. 185–190.
1166. Sacamoto T. // Vet. Med. Nachr. – 1977. – H. 1. – S. 64–74.
1167. Sahagun A.M. et al. // J. Vet. Pharm. and Ther. – 2000. – V. 23, N 3. – P. 189–192.
1168. Saimot A.G., Meulemans A., Cremieux A.C. et al. // Lancet. – 1983. – V. 2, N 3. – P. 652–656.
1169. Sakhawat A., Anwar A.H. et al. // Pakistan Vet. J. – 1997. – V. 17, N 3. – P. 114–116.
1170. Samizadeh-Yazd A., Todd A.C. // Amer. J. Vet. Res. – 1978. – V. 39, N 10. – P. 1668–1671.
1171. Samson D., Charleston W.A.G., Pomroy W.E., Alexander A.M. // New Zeal. Vet. J. – 1992. – V. 40, N 1. – P. 15–17.
1172. Sandoval E., Morales G., Pino L.A., Jimenez D. // Vet. Trop. – 1999. – V. 24, N 1. – P. 25–36.
1173. Sangster N.C., Prichard R.K. // J. Parasitol. – 1986. – V. 72, N 5. – P. 798–800.
1174. Santos G.F., Foz R., Bordin E.L. et al. // Med. Vet. – 1995. – V. 12, N 3. – P. 143–146.
1175. Santos N.V.M. et al. // Arquivo Bras. Med. Vet. Zootecnia. – 1993. – V. 45, N 5. – P. 487–495.
1176. Santra P.K., Prasad A., Ghoch S. // J. Vet. Parasitol. – 1999. – V. 13, N 2. – P. 111–114.
1177. Sarpe M.J. // Parasitology. – 1980. – V. 81, N 5. – P. 593–601.
1178. Saupe E., Nitz K. // Berl. und Munch. Tierarztl. Wschr. – 1972. – V. 82, N 2. – S. 21–24.
1179. Saz H.J. / Comparative Biochemistry of Parasites (ed. V.H. Bossche). – New York: Academic Press, 1972. – P. 445–454.
1180. Schalkwyk P.D., Gejser T.L., Davies P.V., Recio M. // J. South Afr. Vet. Ass. – 1981. – V. 52, N 3. – P. 207–209.
1181. Scheel G. // Iraug. Diss. Tierarztl. Fab. Munchen Univ. – 1967. – 48 h.
1182. Scheibel L.W., Saz H.J., Bueding E. // J. Biol. Chem. – 1968. – V. 243, N 12. – P. 2229–2235.
1183. Schmidt C.D. // J. Environ. Entomol. – 1983. – V. 12, N 2. – P. 455–457.
1184. Schmidt J.A., Kohlenberg M.L., McGurdy H.D. // Vet. Med. – 1986. – P. 13–15.



1185. Schnieder T., Lotze R., Stoye M. // Dtsch. Tierarztl. Wochenschr. – 1991. – V. 98, N 3. – P. 107–109.
1186. Scholl P.J., Guillot F.S., Wang G.T. // Vet. Parasitol. – 1992. – V. 41, N 1. – P. 203–209.
1187. Schraufstatter E., Gonnert R. USA Patent 3,147,300. – 1964.
1188. Schulz J.A. // Lerhbuch der Rinderkrankheiten. – Leipzig, 1971.
1189. Schuster R., Hiepe T. // Monatshefte für Vet. Med. – 1993. – V. 48, N 11–12. – P. 657–661.
1190. Schuster R., Grzonka E., Discher U. // Prakt. Tierarztl. – 1998. – V. 79, N 4. – P. 347–354.
1191. Sciarrino E., Virdone R., Jacono O.L. et al. // J. of Clin. Ultrasound. – 1991. – V. 19, N 3. – P. 143–148.
1192. Scott P.G., Burrows R.O., Hotson I.K., Cox J.L. // 11-th Conf. World Ass. Adv. Vet. Parasitol. – Rio de Janeiro. – 1985. – Abstr. 83.
1193. Scubert J., Fehike F., Lochich F. // Experientia. – 1977. – V. 33. – P. 1036–1037.
1194. Seaman J.T., Eagleson J.S., Carrigan M.J., Webb R.F. // Austral Vet. J. – 1987. – V. 64, N 2. – P. 284–285.
1195. Shandera W.X., White A.C., Chen J.C. et al. // Medicine (Baltimore). – 1994. – V. 73. – P. 37–52.
1196. Sharma L.K., Jagadish S. // Ind. Vet. J. – 1991. – V. 68, N 1. – P. 16–18.
1197. Shi F.H., Lin B.F., Qian C.G. et al. // Vet. Parasitol. – 1989. – V. 33, N 2. – P. 117–124.
1198. Shone D.K., Philip J.R. // J. S. Afr. Vet. Med. Assoc. – 1967. – V. 38, N 1. – P. 165.
1199. Sibalic S., Mladenovic Z., Slavica M. // Vet. Glasn. – 1963. – V. 17, N 2. – P. 1041–1046.
1200. Sibalic S., Lepojevic O., Uiklijan S. // Vet. Glasn. – 1971. – V. 25, N 11. – P. 835–839.
1201. Simson W.A. // Vet. Rec. – 1926. – V. 6, N 34. – P. 748.
1202. Simpson C.F., Jackson R.F. // Z. Parasitenk. – 1982. – V. 68, N 1. – P. 93–101.
1203. Sinniah B., Chew P.I., Subrahmaniam K. // Trop. Biomed. – 1990. – V. 7, N 2. – P. 129–134.
1204. Slocombe J.O.D., Cofe J.F. // Can. Vet. J. – 1984. – V. 16, N 2. – P. 236–238.
1205. Soll M.D., Swan G.E., Schroder J., Bezuidenhout J.D. // Vet. Rec. – 1984. – V. 114, N 1. – P. 70.
1206. Soll M.D., Carmichael I.H., Gross S.J. // Onderstepoort J. Vet. Res. – 1987. – V. 54. – P. 17–20.

1207. Soll M.D., Carmichael I.H., Harvey R.G. // J. South Afr. Vet. Ass. – 1988. – V. 59, N 1. – P. 9–11.
1208. Sotelo J., del Brutto O.H. Penagos P. et al. // J. Neurol. – 1990. – V. 237. – P. 69–72.
1209. Southcott W.H. // Austral. Vet. J. – 1963. – V. 39, N 3. – P. 452–458.
1210. Southworth J., Harvey C., Larson S. // New Zealand Vet. J. – 1996. – V. 44, N 3. – P. 112–115.
1211. Srivastava P.S., Sinha S.R.P., Rama S.P. // Ind. Vet. J. – 1989. – V. 65, N 5. – P. 400–404.
1212. Stahl S.J. // Bull. Ass. Rep. Amph. Vet. – 1992. – V. 2, N 1. – P. 7.
1213. Stampa S., Terblance H. // J. South Afr. Vet. Med. Ass. – 1961. – V. 32, N 3. – P. 367–471.
1214. Stampa S., Serrano F.M.H. // Revta port. Cieno Vet. – 1967. – V. 62, N 2. – P. 233.
1215. Stein G. Reptile Medicine und Surgery / In D.R. Mader, W.B. Saund-er. – 1996. – P. 465–472.
1216. Steiner K., Garbe A. // European J. of Drugs Metabolism and Pharma-cokinetics. – 1976. – N 2. – P. 97–106.
1217. Stewart T.B., Fox M.C., McKenzie M.E., Little A.S. // Proc. of the 13-th Int. Vet. Soc. Congr. – Bangkok, Thailand, 1994. – P. 241.
1218. Stewart T.B., Fox M.C., Wiles S.E. // Vet. Parasitol. – 1996. – V. 66, N 1/2. – P. 101–108.
1219. Stewart T.B., Wiles S.E., Miller J.E., Rulli R.D. // Vet. Parasitol. – 1999. – V. 87, N 1. – P. 39–44.
1220. Stoimenov V. // Vet. Sbirka. – 1982. – V. 80, N 4. – P. 31–33.
1221. Stoye M. // Dt. Tierarztl. Wschr. – 1968. – V. 75, N 5. – S. 622–630.
1222. Stoye M. // Schweiz. Arch. Tierheilk. – 1972. – V. 114, N 12. – P. 601–613.
1223. Stoye M., Meyer O., Schneider T. // J. Vet. Med. – 1989. – Bd. 36, H. 4. – S. 271–278.
1224. Strickland R.K., Gerrish R.R. // Amer. J. Vet. Res. – 1987. – V. 48, N 2. – P. 342–344.
1225. Stromberg B.E., Schlotthauer J.C. et al. // J. Parasitol. – 1984. – V. 70, N 3. – P. 446–447.
1226. Stromberg B.E., Schlotthauer J.C., Seibert B.P. et al. // Amer. J. Vet. Res. – 1985. – V. 46, N 12. – P. 2527–2529.
1227. Strong L., Wall R. // Bull. Entomol. Res. – 1987. – V. 48, N 2. – P. 342–344.
1228. Strong L., Wall R. // Bull. Entomol. Res. – 1994. – V. 84, N 3. – P. 403–409.
1229. Swan G.E., Soll M.D., Carmichael I.H., Schroder J. // Vet. Rec. – 1983. – V. 113, N 2. – P. 260.

1230. Sukhapesna V. et al. // J. Vet. Med. – 1991. – V. 21, N 3. – P. 165–167.
1231. Sundlof S.P., Bliss E.L., Greiner E.C. et al. // Amer. J. Vet. Res. – 1991. – V. 52, N 1. – P. 111–114.
1232. Surluski P. // Vet. Sbirka. – 1976. – V. 74, N 1. – P. 31.
1233. Szenfeld J., Glazer T., Chudzinski K. // Acta Acad. Agriculturae Techn. Olst., Vet. – 1997. – N 25. – P. 141–146.
1234. Taek K.J., Gil L.C., Hyeong C.S. // Korean J. Vet. Res. – 1997. – V. 37, N 3. – P. 595–599.
1235. Taffs L.F. // Vet. Res. – 1968. – V. 81, N 17. – P. 428–435.
1236. Tahir M.S., Holroyd R.G., Copeman D.B. // 6-th Int. Congr. of Parasitol. – Brisbane, Australia, 1986. – Abstr. 651.
1237. Takayanagui O.M., Jardim E. // Arch. Neurol. – 1992. – V. 49. – P. 290–294.
1238. Takiguchi Y., Mishima H., Okuda M. et al. // J. Antibiot. – 1980. – V. 33. – P. 1120–1127.
1239. Taylor S.M., Mallon T.R., Kenny J. // Vet. Rec. – 1985. – V. 117, N 4. – P. 501–524.
1240. Taylor M.A., Hunt K.R. // Vet. Rec. – 1989. – V. 123, N 2. – P. 113–115.
1241. Thejomeorthy P. et al. // Cheiron. – 1995. – V. 24, N 5/6. – P. 158–162.
1242. Theodorides V.J., Chang J., DiCuollo C.J. et al. // Br. Vet. J. – 1973. – V. 129. – P. 1352–1353.
1243. Theodorides V.J., Gyurik R.J., Kingsbury W.D., Parish R.C. // Experientia. – 1976. – V. 32. – P. 702–703.
1244. Theodorides V.J., Nawalinski T., Chang J. // Amer. J. Vet. Res. – 1976. – V. 37, N 12. – P. 1515–1516.
1245. Theodorides V.J. // The Conf. of WAAVP. – 1977. – P. 117.
1246. Theodorides V.J., Freeman // Vet. Rec. – 1980. – V. 106, N 1. – P. 78–79.
1247. Theodorides V.J. et al. // Amer. J. Vet. Res. – 1982. – V. 43, N 5. – P. 892–894.
1248. Theodorides V.J., Rew R. // Int. Pig Vet. Soc. – 1988. – V. 23, N 1. – P. 97.
1249. Thienel M. // Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr. – 1926. – V. 77, N 6. – P. 771–772.
1250. Thienpont D. et al. // Nature. – 1966. – V. 209, N 8. – P. 1084.
1251. Thomas H., Gonnert R., Pohlke R., Seubert J. // Proc. of the 7-th Int. Conf. of WAAVP. – 1975. – P. 51.
1252. Thomas H., Gonnert R. // Res. Vet. Sci. – 1978. – V. 24, N 1. – P. 20–25.

1253. Thomas H., Andrew P., Melhorn H. // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* – 1982. – V. 31, N 8. – P. 803–810.
1254. Thomas O., Coles G.C., Duffus K. // *Vet. Rec.* – 2000. – V. 146, N 7. – P. 200.
1255. Tinar R., Coskun S.Z., Dogan H. et al. // *Vet. Fak. Dergisi Uludag Univ.* – 1998. – V. 7, N 1–3. – P. 117–123.
1256. Tinar R., Coskun S.Z., Demir S. // *Vet. Fak. Dergisi Uludag Univ.* – 1993. – V. 12, N 3. – P. 32–40.
1257. Todorov T., Vutova K., Petkov D., Balkanski G. // *Trans Royal Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1988. – V. 82, N 1. – P. 150–152.
1258. Tolan J.W., Eskola P., Fink D.W. et al. // *J. Chromatogr.* – 1980. – V. 190, N 3. – p. 367–376.
1259. Tomczuk Z. // *Med. Wet.* – 1972. – V. 28, N 12. – P. 726–728.
1260. Torbert B.J., Kramer B.S., Klei T.R. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1982. – V. 43, N 8. – P. 1451–1453.
1261. Toxicological evaluation of certain veterinary drugs residues in foods // *WHO Food Addives Series.* – 1991. – N 27. – P. 3–25.
1262. Traibolic S., Zivanov D. // *Vet. Glasnik.* – 1991. – V. 45, N 11–12. – P. 841–844.
1263. Traldi G., Basano F.S., Borelli G., Genchi C. // *Obiettive Doc Vet.* – 1994. – V. 15, N 1. – P. 49–53.
1264. Trifonov T. // *Vet. Sbirka.* – 1979. – V. 77, N 5. – P. 28–29.
1265. Trifonov T. // *Vet. Sbirka.* – 1983. – V. 81, N 3. – P. 39–40.
1266. Tukey J.W., Ciminera J.L., Heyse J.F. // *Biometrics.* – 1985. – V. 45, N 3. – P. 295–301.
1267. Tuli J.S. // *Thesis Punjab Agr. Univ. India.* – 1989. – P. 88.
1268. Turner E.S. *Call the Doctor: A Social History of Medical Men.* – London, 1958. – 320 p.
1269. Turner M.J., Schaeffer J.M. Mode of action of ivermectin / In W.C. Campbell, *Ivermectin and abamectin*, Springer-Verlag. – New York, 1989. – P. 73–88.
1270. Turpin M., Debard N. // *Bull. Soc. Vet. Pract. France.* – 1964. – V. 48, N 1. – P. 30–35.
1271. Tway P.C., Wood J.S., Downing G.V. // *J. Agric. Food Chem.* – 1981. – V. 29, N 10. – P. 1059–1063.
1272. Vanden Bossche H. *Comparative Biochemistry of Parasites.* – New York: Academic Press, 1972. – P. 455–468.
1273. Vanden Bossche H. *Chemotherapy of Hymenolepiasis.* In: *Biology of the Tapeworm* (ed. H.P. Arai). New York: Academic Press, 1980. – 693 pp.
1274. Vanden Bossche H., Janssen P. // *Life Sci.* – 1967. – V. 6, N 12. – P. 1781–1792.

1275. Vanden Bossche H., Verhoeven H. // Fifteenth FEBS Meeting. Abstract N 5-15-We. – Brussels, 1983. – P. 305.
1276. Vanheerden J., Petrick S.W. // J. S. Afr. Vet. Ass. – 1980. – V. 51, N 2. – P. 281.
1277. Van Schalkwyk P.C., Geyser T.L., Recio M., Erasmus P.P. // J. South Afr. Vet. Ass. – 1979. – V. 50, N 1. – P. 31–35.
1278. Vasconcelos O.T. et al. // Rev. Bras. Parasitol. Vet. – 1995. – V. 4, N 2. – P. 95–98.
1279. Vassilev G.D. // Zimbabwe Vet. J. – 1993. – V. 24, N 4. – P. 121–148.
1280. Vazquez V., Sotelo J. // N. Engl. J. Med. – 1992. – V. 327. – P. 696–701.
1281. Velebny S., Hrcckova G., Tomasovicova O. // Helminthologia. – 2000. – V. 37, N 4. – P. 195–198.
1282. Verheyen A., Vanparijs O., Lauwers H. et al. // Janssen Res. Found. Ser. – 1980. – V. 2, N 6. – P. 705–708.
1283. Verheyen A. et al. // Parasitology. – 1982. – V. 84, N 1. – P. 11–13.
1284. Verster A., Tustin E.C. // V. S. Afr. Vet. – 1982. – V. 53, N 3. – P. 107–108.
1285. Вишняков Ю., Иванов В. // Изв. на центр. хелминтол. лаб. – 1963. – Кн. 8. – С. 147–155.
1286. Vodrazka J. // 2-th Seminar on Sheep Breeding and Treatment of Ovine Diseases. – Presov, 1971.
1287. Vural A., Whinten L.K. // Pendik Vet. Kontrol. Arast. Enst. Derg. – 1967. – V. 1, N 1. – P. 78–82.
1288. Ueno U., Watanabe S., Fujita M.J. // Jap. Vet. Med. Assoc. – 1959. – N 12. – P. 297–301.
1289. Ueno U., Watanabe S., Fujita M.J. // Jap. Vet. Med. Assoc. – 1960. – V. 13, N 11. – P. 480–483.
1290. Ueno U., Watanabe S., Fujita M.J. // Nat. Inst. Anim. Health Quart. – 1964. – V. 12, N 2. – P. 23–28.
1291. Umar S.A., Rabbani M.S., Mian M. et al. // Pakistan Vet. J. – 1986. – P. 127–128.
1292. Upatoun N. Epidemiology and control of *Schistosoma spindale* in cattle and buffaloes in north-eastern Thailand: Inoug. Diss., Freie Univ. Berlin, Germany. – 1989. – 92 p.
1293. Utaka O., Kimura C., Cuhechika A. // Jap. J. Parasitol. – 1964. – V. 13, N 5. – P. 403.
1294. Wakelin J.H. // Mod. Vet. Pract. – 1971. – V. 52. – P. 13–15.
1295. Walker D., Knight D. // Vet. Rec. – 1972. – V. 90, N 3. – P. 58–65.
1296. Wall R., Strong L. // Nature. – 1987. – V. 327, N 6. – P. 418–421.
1297. Wallach J.D., Boever W.Y. Diseases of exotic animals. – Philadelphia, PA < W.B. Saunder Co. – 1983. – P. 949–1047.

1298. Walley J.K. // *Vet. Rec.* – 1966. – V. 78, N 3. – P. 406.
1299. Wardhaugh K.G., Mahon R.J., Axelsen A. et al. // *J. Vet. Parasitol.* – 1993. – V. 48, N 1/4. – P. 139–157.
1300. Weber N.E. // *J. Environ. Path. Toxicol.* – 1980. – V. 3, N 1. – P. 35–43.
1301. Weerasinghe C.A., Lewis D.O., Mathews J.M. et al. // *J. Agr. and Food Chemistry.* – 1992. – V. 40, N 8. – P. 1413–1418.
1302. Wen H. et al. // *Chin. J. Parasitol. Parasitic Dis.* – 1990. – V. 8, N 4. – P. 308.
1303. Wen H., New R.R., Craig P.S. // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1993. – V. 35. – P. 565–574.
1304. Wescott R.B. // *Parasitol.* – 1986. – V. 2, N 2. – P. 367–380.
1305. Wescott R.B., Walker J.H. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1970. – V. 31, N 3. – P. 567–569.
1306. Whetstone R.R., Harman D. // *U. S. Pat.* – 1960. – N 2.956.073.
1307. Wikerhauser T., Ergles J., Kozelj B. // *Acta Parasitol.* – 1976. – V. 7. – P. 33–36.
1308. Wilkinson P.K., Baggott D.G., Zingerman J.R. et al. // *Pharm. Res.* – 1987. – V. 4. – P. 46.
1309. Williams J.C., Knox I.W., Sheehan D. // *The Conf. of WAAVP.* – 1977. – P. 213.
1310. Williams J.C., Knox I.W., Baumann B.A., Anider T.G. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1981. – V. 42, N 2. – P. 318–321.
1311. Williams G.M., Laspia M.F., Dunkel V.C. // *Mutat. Res.* – 1982. – V. 97, N 3. – P. 359–370.
1312. Wilson J.F., Rausch R.L., McMahon B.J., Schantz P.M. // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – V. 15. – P. 234–249.
1313. Witassek F., Burkhardt B., Eckhardt J., Bircher J. // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* – 1981. – V. 20. – P. 427–433.
1314. Wollweber H., Kolling H., Widdig A. et al. // *Arzneimittelforsch.* – 1978. – V. 28. – P. 2193–2195.
1315. Wood J.G. // *Irish Vet. J.* – 1971. – V. 25, N 12. – P. 258–260.
1316. Wood M.D. // *Drug Therapie.* – 1996. – V. 334, N 18. – P. 1178–1184.
1317. Wood J.B. et al. // *Vet. Parasitol.* – 1995. – V. 58, N 1/2. – P. 181–213.
1318. Woodruff A.W., De Savigny D., Jacobs D.E. // *Brit. Med. J.* – 1978. – V. 2, N 1. – P. 747–748.
1319. Wright F.C., Guillot F.S. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1984. – V. 45, N 10. – P. 2132–2134.
1320. Xiao S.H. et al. // *Acta Pharmacol. Sinica.* – 1990. – V. 11, N 6. – P. 546–549.
1321. Yadov C.L., Kumar S. // *Ind. Vet. J.* – 1990. – V. 67, N 9. – P. 864–866.

1322. Yaman K., Tinar R., Cengiz F. // *Vet. Fak. Dergisi, Uludag Univ.* – 1988. – V. 7, N 1–3. – P. 25–30.
1323. Yang Ming Fu, Chen Dai Rong, Xie Zhi Ming, Si Qian // *Acta Vet. Zootech. Sinica.* – 1997. – V. 29, N 6. – P. 555–561.
1324. Yazwinski T.A., Hamm D., Williams M. // *Amer. J. Vet. Res.* – 1982. – V. 43, N 6. – P. 1095.
1325. Yazwinski T.A., Wood N., Holtzen H.M. et al. // *Vet. Med. Small Anim. Clinic.* – 1986. – V. 81, N 10. – P. 1175–1177.
1326. Yazwinski T.A., Featherston H., Johnson Z. // *Vet. Rec.* – 1992. – V. 131, N 10. – P. 219–220.
1327. Yildiz K., Gicik Y., Bassotan A. // *Vet. Fac. Dergisi, Amkara Univ.* – 1997. – V. 44, N 1. – P. 13–16.
1328. Yokogawa M. // *Asian Med. J.* – 1965. – V. 8, N 5. – P. 373–374.
1329. Yokogawa M. // *Arzneimittelforsch.* – 1984. – V. 34, N 2. – P. 1193–1196.
1330. Yokogawa M. et al. // *Jap. J. Parasitol.* – 1962. – V. 11, N 1. – P. 103–116.
1331. Zettel K. // *Vet. Med. Nachr.* – 1962. – N 1. – P. 19–33.
1332. Zimmerman G.L., Hoberg E.P., Pankavich J.A. // *Proc. 34-th Ann. Meet. Amer. Assoc. Vet. Parasitol.* – 1989. – P. 32.
1333. Ziomko I., Cencek T. // *Zucie Weterynaryjne.* – 1997. – V. 72, N 2. – P. 54–57.
1334. Zizlawsky M., Lukesova D., Limanovsky M. // *Veterinarstvi.* – 1998. – V. 48, N 11. – P. 467–469.
1335. Zwart P. // *Vet. Rec.* – 1969. – V. 43, N 1. – P. 284–374.

## Предметный указатель

- Абамектин 38,70,138,140,159,166,204,223,241,324  
Авермектин 16,26,37,50,135,137,158,166,204,223,230,243,245,326,331  
Аверсектин 50,70,159,169  
Азинокс *см* Празиквантел  
Азипирин 268  
Албендазол 10,11,15,19,24,30,46,48,61,96,99,122,148,155,191,196,203,  
222,235,250,255,262,274,280,302,307,316,324,326,330,332,334,338  
Антитрем 10,55,111,144,193,326  
Ареколин 18,43,50,60,200,258,268,271,326,336  
Арсенамид 41  
Ацемидофен *см* Диамфенетид  
Ацетвикола *см* Диамфенетид
- Баймек** 158,169,302,303  
Банминт *см* Пирантел тартрат  
Бенацил 198,219,248  
Битионол 8,9,10,17,22,58,93,94,116,146,174,184,195,201,231,257,273,296,  
302,306,314,325,327,329  
БМК 198,248,277,315  
Брованол плюс 269  
Бунамидин гидрохлорид 18,43  
Бутамизол 33,239,240
- Валбазен** *см* Албендазол  
Верком 277  
Вермитан *см* Албендазол
- Галаксон** 36,58  
Гексахлорофен 17,21,194,258,273  
Гексахлорэтан 9,19,20,193,197  
Гексахлорпаракилол 10,82,83,111,192,195,197,200,258,312,325  
Гексикол 10,11,20,83,111,192,195,197,200,312,315,326,327,329  
Гетол 9,10,20,149,192,196,200  
Гетолин 9,20,149,196  
Гетразан *см* Диэтилкарбамазин цитрат  
Гигромицин 14,16,42
- Дектомакс** *см* Дорамектин  
Дертил 10,185,323  
Диазинон 199



Диамфенетид 10,11,25,93,189,198,325,327  
Дизофенол 57,227  
Дисалан *см* Рафоксанид  
Дисалар *см* Рафоксанид  
Дитиазанин йодид 41  
Дихлорофен 17,24,44,58,194,201,257,258,273  
Дихлорфос 17,37,50,211,226,240,251,309,322,326  
Диэтилкарбамазин 13,40,41,53,242,243  
Довеникс *см* Нитроксинил  
Дорамектин 15,17,50,159,168,205,224,243,308,326,330,332,338  
Дронтал *см* Празиквантел  
Дронцит *см* Празиквантел  
Дуотин *см* Абаментин

**Занил** *см* Оксиклозанид

**Ивермек** 66,67,69,71,75,102,303,329  
Ивермектин 16,26,38,50,64,68,70,102,134,138,150,159,160,205,216,223,  
251,253,255,269,286,296,304,306,308,309,318,322,324,326,330,332,  
334,336,338,339  
Ивомек плюс 10,159,166,206,318,325

**Йомезан** *см* Фенасал

**Камала** 17,199,256,258,271  
Камбендазол 17,18,27,28,62,198,211,213,229,233,247,319  
Каниквантел 270  
Клиоксанид 23  
Клозантекс *см* клозантел  
Клозантел 11,22,23,49,56,89,91,93,114,149,174,178,194,296,305,318,324  
Клорсулон 10,11,25,166,191,194,318,325,326,327  
Комбантрин *см* Пирантел памоат  
Корибан *см* Диамфенетид  
Кумафос 14,35  
Куприхол 10,12,84,193,201,312,325,326,328  
Кураатрем *см* Клорсулон

**Левамизол** 16,26,33,49,54,77,80,82,119,149,176,179,196,206,220,228,  
231,239,244,246,251,263,269,295,302,304,307,319,321,324,326,  
329,330,332,335,338,339,340

Локсуран *см* Диэтилкарбамазин цитрат  
Лопатол *см* Нитросканат

Люксабендазол 10,31,152,192,325

**Мансонил** см Фенасал

Мебендазол 14,16,17,18,19,28,46,49,62,101,121,155,158,176,208,210,223,  
238,252,254,261,265,275,315,326,329,330,332,334,335,336,338,339

Метрифонат 17,36,57,212

Милбемицин 37,38,50,159,244,252,326

Моксидектин 159,167,205,218,225,308,326,330,334

Морантел 26,34,35,49,54,196,220,231,241,248,304,319,322,326,329,330

**Наганин** см Сурамин

Негувон 36,212,226

Нетобимин 49,149,152,195,264,325,326,327

Никлозамид 17,18,44,45,56,258,261,264,270,275,278,326,330

Нилзан 195

Нитроксинил 10,11,21,96,149,188,196,325,326,327,329

Нитросканат 17,45,326

Никлофолан 21,186,325,326,328

**Оксантел** 34,269,270

Оксфендазол 14,16,17,18,19,30,47,49,120,122,127,130,134,149,167,213,  
233,237,252,261,326,329,330,332,334

Оксибендазол 28,63,101,212,233,237,270,336

Оксиклозанид 11,17,22,23,149,187,195,199,263,302,305,306,325,326,327

**Панакур** 30,198,207,222,228,229,250,264,295,301,330

Парбендазол 17,27,233,247

Пиперазин 13,14,16,20,39,40,49,50,53,74,76,105,140,154,194,212,214,  
219,221,227,231,242,252,319,326,331,332,333,334,335,336,338

Пирантел 14,16,26,34,49,54,76,106,109,143,154,170,214,220,229,241,  
246,251,254,264,268,270,305,307,318,322,324,326,329,330,332,  
334,336,338,339,340

Поливеркан 270

Политрем 10,12,20,55,82,84,111,192,196,199,201,296,301,306,312,315,  
324,326,327,328,333,336

Празиквантел 18,19,46,50,58,94,120,183,199,201,253,259,263,266,268,278,  
280,296,305,318,322,326,327,329,333,335,336,338,339

**Рафоксанид** 10,11,17,22,23,24,49,56,87,189,262,296,305,324,326,327,329

Ринтал см Фебантел

Роленол см Клозантел

Сантел см Клозантел  
Сантонин 12,42,251,258  
Селамектин 15,17,245,306,308,326  
Систамекс см Оксфендазол  
Сколобан см Бунамидин гидрохлорид  
Сульфат меди 17,46,193,256,258,326,329  
Сульфен 10,188,199,277,325  
Сурамин 13,42

Тегалид 10,11,189,193,264,325  
Теренол 11,195,196,328  
Тетраксихол 10,12,193,297,299,312,325  
Тетрамизол 14,16,26,33,49,81,206,219,228,231,248,251,296,302,318,  
326,330,338

Тиабендазол  
14,16,24,26,28,47,60,149,178,181,198,209,212,229,247,252,319,326  
Тиоксидазол 217  
Тиопагол 195  
Тиофанат 32,149,196  
Триантелм 270  
Трибромсалан 23  
Триклабендазол 10,11,24,30,73,190,202,233,295,325,326,327  
Трихлорфон 36,50,58,212,214,226,326  
Тронцил 271

Универм 159,170,218,254

Фазинекс см Триклабендазол  
Фасковерм 10,22,24,92,190,193,264,301,327  
Фебантел 15,16,32,49,149,212,214,225,231,240,250,253,261,267,269,  
275,279,305,326,329,332,334,335,339  
Феналидон см Фенасал  
Фенбендазол 14,16,29,46,49,60,127,130,149,193,196,198,207,215,222,226,  
228,230,234,246,250,261,305,315,322,326,328,332,339  
Фенасал 18,44,56,84,113,145,171,194,201,231,258,264,273,301,305,314,  
322,324,326,330,333,334  
Фенотиазин 13,14,26,38,194,212,219,227,249,276,319  
Филиксан 10,186,194,255,258,272,274,325  
Флубендазол 29,49,225,233,236,265,275,326,331,332,335  
Фторбендазол 234,236  
Фуадин 9

**Хлорофос** см Трихлорфон

**Цидектин** см Моксидектин

**Циклобендазол** 31

**Четыреххлористый углерод** 9,10,13,19,186,193,200,226,229,325

**Эквалан** 217,253

**Экстракт корневища мужского папоротника** см Филиксан

**Эприномектин** 15,17,50,306

*Монография*

**Архипов Иван Алексеевич**

**АНТИГЕЛЬМИНТИКИ:  
ФАРМАКОЛОГИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ**

**ISBN 978-5-85941-305-8**

---

Формат 60 × 84/16.  
Тираж 300.

Объем 25,5 п.л.  
Заказ № 17.

---

Отпечатано в типографии Россельхозакадемии.  
115598, Москва, ул. Ягодная, 12