

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ
ГНУ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ВЕТЕРИНАРНЫЙ ИНСТИТУТ ПАТОЛОГИИ, ФАРМАКОЛОГИИ
И ТЕРАПИИ РОССЕЛЬХОЗАКАДЕМИИ

На правах рукописи

ГРИГОРЬЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ПРЕПАРАТА
ОФТАЛЬМЕКТИН ПРИ ТЕЛЯЗИОЗЕ КРУПНОГО РОГАТОГО
СКОТА**

06.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией

03.02.11 – паразитология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Научные руководители:

доктор биологических наук,

Востроилова Г.А.

доктор ветеринарных наук,

профессор Беспалова Н.С.

Воронеж – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.....	4
2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.....	10
2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
2.1.1 Распространение телязиоза крупного рогатого скота в России и за рубежом.....	10
2.1.2 Основные принципы лечения и профилактики телязиоза крупного рогатого скота.....	18
2.1.3 Характеристика компонентов препарата офтальмектин.....	23
2.2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	35
2.3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
2.3.1 Анализ эпизоотической ситуации по телязиозу крупного рогатого скота в Воронежской и Липецкой областях.....	45
2.3.2 Фармако-токсикологическая оценка препарата офтальмектин	50
2.3.2.1 Антимикробная активность офтальмектина.....	50
2.3.2.2 Нематодоцидная активность офтальмектина.....	52
2.3.2.3 Оценка острой токсичности офтальмектина.....	53
2.3.2.4. Подострая токсичность офтальмектина на грызунах.....	59
2.3.2.5 Субхроническая токсичность офтальмектина, изученная на телятах.....	71
2.3.2.6 Раздражающие и аллергенные свойства офтальмектина.....	73
2.3.2.7. Эмбриотоксическое и тератогенное действие офтальмектина.....	79
2.3.2.8 Определение остаточных количеств препарата офтальмектин в крови и молоке крупного рогатого скота.....	81
2.3.3 Отработка оптимальной лечебной дозы офтальмектина.....	82
2.3.4 Терапевтическая эффективность офтальмектина при лечении телязиоза крупного рогатого скота.....	85
2.3.5 Экономическая эффективность применения офтальмектина	

при лечении телязиоза крупного рогатого скота.....	87
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	97
РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	97
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	98
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	126

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Инвазионные болезни, и в частности телязиоз крупного рогатого скота, широко распространены в разных регионах Российской Федерации, ближнем и дальнем зарубежье [Г.А. Веселкин, 1983; А.В. Нехаенко, 1997; Н.Г. Гусейнов, 2010; П.И. Христиановский и др., 2010; А.В. Радионов, 2012; M.J. Kennede et al., 1990-1994; P.E. Miller et al., 1992]. Телязиоз причиняет значительный экономический ущерб животноводству вследствие снижения молочной (на 1,9-6 кг в сутки) и мясной продуктивности (10-28 кг за время болезни), преждевременной выбраковки ослепших животных, затрат на их лечение и профилактики [А.Н. Каденации и др., 1971; И.А. Архипов, 1992; С.В. Енгашев, 1992; Р.Т. Сафиуллин, 2002; Л.А. Глазунова, 2003].

Патогенное влияние паразита на организм хозяина проявляется в механическом, инокуляторном и токсическом действии. Осложняется заболевание внедрением условно-патогенной микрофлоры в пораженный телязиями глаз, что приводит к конъюнктивитам, кератитам, обильным слезотечениям, помутнению и изъязвлению роговицы, иногда к утрате зрения. Телязии сенсibiliзируют организм хозяина, вызывая местную и общую аллергическую реакцию [П.И. Христиановский и др., 2014].

Для лечения больных животных применяют в основном инъекционные формы лекарственных средств [В.Е. Абрамов, 2000; И.А. Архипов, 2005; Р.Т. Сафиуллин, 2005; В.В. Белименко и др., 2016 и др.], введение которых вызывает болевую, воспалительную и стрессовую реакции [Г.С. Сивков и др., 1998]. Применение местно мазей и капель [Л.З. Золотухина и др., 2003; И.Ф. Кленова и др., 2004; Р.С. Кармалиев, 2011] не всегда позволяет достигнуть высокого терапевтического эффекта, что связано с качественным и количественным составом компонентов данных лекарственных средств.

Для борьбы с телязиозным кератоконъюнктивитом недостаточно специфических противопаразитарных средств, необходимо также применение антибактериальной терапии. Поэтому для достижения оптимального результата в лечении

крупного рогатого скота, больного телязиозом, необходимо использовать комплексный подход.

Создание комплексного высокоэффективного препарата, сочетающего в себе противопаразитарный и антибактериальный компоненты, не накапливающегося в тканях животных и обеспечивающего в дальнейшем пищевую безопасность сырья и продуктов животного происхождения, является актуальной проблемой.

Степень разработанности темы. Несмотря на большое количество проведенных исследований, посвященных распространению и ущербу, причиняемому телязиозом крупного рогатого скота в разных регионах России, ближнего и дальнего зарубежья [А.М. Атаев и др., Н.С. Беспалова и др., 2015; О.Ю. Богданова, 2006; Л.А. Глазунова и др., 2013; Н.Г. Гусейнов, 2013; А.В. Радионов и др., 2010; П.И. Христиановский и др., 2016; D.F. Djungu et al., 2014; A. Giangaspero et al., 2004; Н.М. Munang'and, 2011], в доступной литературе за последние 30 лет информации по распространению этого заболевания в условиях Центрального Черноземья России, особенностям его эпизоотологии, профилактике и лечению недостаточно.

В связи с тем что патогенное действие паразита на организм хозяина проявляется в механическом, инокуляторном и токсическом действии, а само заболевание осложняется наличием условно-патогенной микрофлоры, современные подходы к лечению животных, больных телязиозом, требуют создания комплексных препаратов, в состав которых одновременно входят противопаразитарное и антимикробное средства, что позволит значительно снизить их токсичность, частоту побочных эффектов и повысить эффективность лечения.

Цель и задачи исследований. Целью данного исследования является изучение эпизоотического профиля телязиоза крупного рогатого скота в хозяйствах Воронежской и Липецкой областей и разработка нового комплексного препарата офтальмектин для лечения больных животных, определение его фармакотоксикологических свойств и терапевтической эффективности.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- определить экстенсивность и интенсивность инвазии, установить пространственно-временные, популяционные и возрастные границы телязиоза в хозяйствах Воронежской и Липецкой областей;
- обосновать состав и разработать лекарственную форму нового комплексного препарата офтальмектин;
- определить токсикометрические параметры и изучить фармакодинамику офтальмектина;
- определить оптимальную лечебную дозу офтальмектина;
- изучить терапевтическую и экономическую эффективность препарата.

Научная новизна. Обновлено и дополнены сведения по заболеваемости крупного рогатого скота телязиозом и изучена эпизоотическая ситуация в современных экономических условиях в хозяйствах Воронежской и Липецкой областей. Впервые разработан новый комплексный препарат офтальмектин на основе ивермектина и азитромицина, проведена его фармакотоксикологическая оценка. На экспериментальном и клиническом материале впервые показана высокая терапевтическая эффективность офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота.

Новизна работы подтверждена патентом № 2613145 от 25 февраля 2016 г. «Способ лечения телязиоза крупного рогатого скота».

Теоретическая и практическая значимость работы. *Теоретическая значимость* - в результате проведенных исследований получены достоверные данные по эпизоотологии телязиоза крупного рогатого скота в хозяйствах Воронежской и Липецкой областей, установлен вид возбудителя, дана его количественная характеристика, что расширяет и дополняет уже имеющиеся сведения об этой инвазии. Экспериментально обоснован состав и разработана лекарственная форма нового комплексного препарата офтальмектин.

Практическая значимость - разработан высокоэффективный и безопасный для ветеринарной практики комплексный препарат офтальмектин, который зарегистрирован в Республике Беларусь (№ 5441-10-16 ЗСПА), и утверждена инструкция по его применению.

Методология и методы исследования. Методология исследований основана на закономерностях проявления эпизоотического процесса при телязиозе крупного рогатого скота, а также на биологии развития возбудителя болезни. В ходе выполнения работы были использованы такие теоретические и эмпирические методы работы, как анализ и синтез, а также паразитологические, фармакологические, клинические, морфологические, биохимические, гистологические, хроматографические методы.

Объектом исследования явились белые мыши и крысы, морские свинки, кролики разведения вивария ГНУ Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии. Результаты экспериментальных исследований были апробированы на телятах и коровах, принадлежащих хозяйствам Воронежской и Липецкой областей.

Предмет исследования - эпизоотический профиль телязиоза крупного рогатого скота в хозяйствах Воронежской и Липецкой областей, антипаразитарная и антимикробная активность офтальмектина, его токсикометрические параметры и остаточные количества в крови и молоке, оценка терапевтической и экономической эффективности при телязиозе крупного рогатого скота.

Апробация и реализация результатов научных исследований. Основные положения и результаты исследований доложены и одобрены на международных и всероссийских научных конференциях: «Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями» (Москва, 2015, 2016, 2017); «Проблемы и пути развития ветеринарии и высокотехнологического животноводства» (Воронеж, 2015); «Актуальные проблемы современной науки» (Санкт-Петербург – Астана – Киев – Вена, 2016); «Селекционно-генетические и эколого-технические проблемы повышения долголетнего продуктивного использования молочных и мясных коров» (Брянск, 2016); «3rd International VETistanbul Group Congress» (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina, 2016); "Актуальные вопросы ветеринарной медицины и технологии животноводства" (Воронеж, 2016, 2017).

Результаты исследований внедрены в хозяйствах: ЗАО «Агросвет» Каширского района Воронежской области, ОАО «Колос Агро» Елецкого района Липец-

кой области, КФХ Масленикова Т.А. Елецкого района Липецкой области. Основные теоретические и практические результаты работы используются в учебном процессе ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ для подготовки ветеринарных специалистов.

Положения, выносимые на защиту:

- на территории Воронежской и Липецкой областей в популяциях крупного рогатого скота телязиоз имеет широкое распространение с выраженной сезонной и возрастной динамикой;
- фармакотоксикологические и фармакодинамические свойства офтальмектина;
- терапевтическая эффективность офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота;
- экономическая эффективность применения офтальмектина.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием репрезентативной выборки объектов, которая соответствует целям и задачам данного исследования, применением современных эпизоотических, клинических, паразитологических, фармакологических, хроматографических методов исследования и сертифицированного оборудования, соответствующих компьютерных программ обработки и анализа данных, достаточным объемом фактического материала, обработанного с помощью методов статистики, применяемых в биологических исследованиях; публикацией результатов работы в рецензируемых журналах.

Личный вклад автора состоит в том, что основные результаты получены самостоятельно. Автор осуществлял постановку и выполнение экспериментов, активно участвовал в интерпретации результатов, написании статей, патента, подготовке докладов и выступлений на конференциях, производственной апробации результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 в ведущих научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ («Вете-

ринария, зоотехния и биотехнология», «Вестник Воронежского государственного аграрного университета») и 1 патент.

Структура и объем диссертации. Работа представлена на 143 страницах компьютерного текста. Состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов исследования, заключения, практических предложений, рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Текст иллюстрирован 40 таблицами и 9 рисунками. Библиографический список состоит из 248 источников, в том числе 102 иностранных авторов.

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

2.1.1 Распространение телязиоза крупного рогатого скота в России и за рубежом

Телязиоз – один из самых распространенных гельминтозов крупного рогатого скота, вызываемый нематодами подотряда Spirurata. Возбудители являются специфичными для отдельных видов животных, тем не менее телязии собак могут паразитировать у человека. В Российской Федерации у КРС паразитируют телязии трех видов: *Thelazia rhodesi* (Desmarest, 1872), *Thelazia gulosa* (Railliet et Henry, 1919), *Thelazia skrjabini* (Erschow, 1928). *Th. rhodesi* локализуется в конъюнктивальной полости и под третьим веком глаза, *Th. gulosa* и *Th. skrjabini* — в слезно-носовом канале и выводных протоках слезных желез. Патогенное действие паразита на организм хозяина проявляется в механическом, инокуляторном и токсическом действиях. Осложняется заболевание наличием условно-патогенной микрофлоры. Все эти воздействия приводят к конъюнктивитам, кератитам, обильным слезотечениям, помутнениям и изъязвлению роговицы, иногда к утрате функции глаза. Считается также, что в начальный период паразитической жизни телязии сенсibiliзируют организм (и ткани глаза), а затем обуславливают местную и общую аллергию [Е. Лукашова, 2002; П.И. Христиановский и др., 2014]. Данное заболевание наносит существенный ущерб экономике животноводства вследствие снижения продуктивности мясной и молочной, досрочной выбраковки ослепших животных, возникающих затрат на лечебные и профилактические мероприятия этой инвазии. У больных телязиозом коров удои снижаются в среднем на 4 л/сут., а привесы у молодых животных за время болезни падают на 10-28 кг [А.Н. Каденации, Г.С. Бумэкова, 1971]. Р.Т. Сафиуллин [2002] указывает, что суточные удои снижаются на 1,9-6 кг, а надой за весь период болезни – на 42 кг. Даже при невысокой интенсивности инвазии глаза постоянно слезятся, животные

беспокоятся, плохо едят, что приводит к отставанию в развитии молодняка, часть скота вынужденно убивают вследствие частичной или полной потери зрения [И.А. Архипов, 1992; С.В. Енгашев, 1991; Л.А. Глазунова, 2003].

Есть сообщения о данном заболевании в странах дальнего зарубежья, с хорошо развитым скотоводством, таких как Канада, США, Швеция, Англия и др. Ряд авторов указывают, что на территории Канады встречаются следующие виды телязий, паразитирующие у крупного рогатого скота: *Th. gulosa*, *Th. skriabini* и *Th. lacrymalis* [W.J. Moolenbeek et al., 1980; J.E. O'Hara et al., 1989; M.J. Kennedy et al., 1990, 1993, 1994; P.E. Miller et al., 1992; A. Giangaspero et al., 2004]. P.E. Miller et al. [1992] обращают внимание на то, что телязиозная инвазия коров в Северной Америке, как правило, рассматривается как непатогенный или слабопатогенный гельминтоз, несмотря на зарегистрированные показатели инфицирования, достигающие 34,2%. Наиболее распространенным видом, по данным исследований авторов, является *Th. skriabini*, экстенсивность инвазии при этом – на уровне 6,1%, в то время как ЭИ при заражении видом *Th. gulosa* составила 2,4%. В другом исследовании экстенсивность телязиозной инвазии колебалась от 21,5 до 25,7% (обследовано всего 297 голов). Исследователи указывают, что ЭИ у мясных пород больше, чем у молочных, пик болезни отмечен в сентябре, а наименьшая степень заражения – в период с марта по июнь. По возрастным критериям наибольшая ЭИ наблюдается у животных старше двухлетнего возраста и моложе 10 месяцев [M.J. Kennedy et al., 1990]. В своей работе M.J. Kennedy [1993] отмечает, что распространенность телязиоза напрямую зависит от типа пастбища.

Есть случаи телязиоза, вызванного *Th. lacrymalis* в ассоциации с *Th. gulosa*. ЭИ при этом достигала 32% [W.J. Moolenbeek et al., 1980]. Выявлено, что в 90% случаев телязиозные инвазии – это моноинвазии, и лишь в 10% случаев телязии смешаны по видам [M.J. Kennedy et al., 1994].

В результате диагностического исследования коров и телят в США на телязиоз выделено два вида возбудителя: *Th. gulosa* и *Th. skriabini*. Из 795 животных личинки найдены у 97, при этом у 74 коров паразитировал вид *Th. gulosa*, у 8 - *Th. skriabini*, и у 15 – наблюдалась смешанная инвазия [C.J. Geden et al., 1980].

Проведено исследование поголовья на заболеваемость телязиозом в Англии, всего обследовано 566 голов. Авторы установили, что возбудителями заболевания являются телязии вида *Th. skriabini* и *Th. gulosa*. ЭИ в среднем составила 41,9%, при ИИ 10,44 экз. Обращая внимание на возрастные показатели, авторы отметили, что самая высокая ЭИ наблюдается у коров [J.V. Arbuckle et al., 1978].

О наличии телязиозной инвазии в Швеции сообщает J. Chirico [1994]. Инвазионные самки телязий были обнаружены у 0,6% из 1752 исследованных промежуточных хозяев (*Musca autumnalis*).

В Италии найдены и дифференцированы три вида телязий: *Th. gulosa*, *Th. rhodesi* и *Th. skriabini*. Методом послеубойной экспертизы обследовано 764 животных, из них у 55 голов (7,2%) обнаружены телязии. Из зараженных животных *Th. rhodesi* найдены у 44 голов (80%), *Th. gulosa* – у 19 (34,5%), и лишь у 1 животного (1,8%) выделена *Th. skriabini* [A. Giangaspero et al., 2000, 2004].

Есть случаи глазной инфекции вызванной телязиями в Нигерии, а именно видом *Th. rhodesi* [D.A. Salifu, 1990]. Также телязиоз крупного рогатого скота замечен в Западной Африке (Сенегал) [G. Vassiliades et al., 1957]. Ряд авторов указывают на распространение телязиозной инвазии в Южной Африке (Замбия). Вид возбудителя дифференцирован как *Th. rhodesi*. ЭИ варьировала от 3,1 до 26,6% в зависимости от погодных условий. При этом наивысший уровень зараженности наблюдается в сезон дождей. У взрослых животных ЭИ значительно выше (36,4%), чем у молодняка (3,8%) [M. Ghirotti et al., 1989]. В более поздних исследованиях выделен тот же вид телязий. Авторы обоих исследований солидарны, что телязиозная инвазия имеет сезонный характер, пик которой приходится на сезон дождей: с ноября по февраль [H.M. Munang'and et al., 2011].

Немало сообщений о распространении телязиоза и на Востоке. Так, в Ираке у крупного рогатого скота паразитирует *Th. bosc* [T.I. Al-Alousi et al, 1983]. В Таджикистане данный нематодоз широко распространен. Ряд авторов сообщают об обнаружении личинок телязий, а именно *Th. gulosa* и *Th. skriabini*, у промежуточных хозяев – *Musca tempestiva*, *Musca osiris*, *Musca autumnalis*, полученные данные дают основание полагать наличие телязиозной инвазии у животных на ис-

следованной местности. Л.А. Хромова с соавторами [1987] указывают, что зараженность первым видом выше, чем вторым [С.А. Мухамадиев, 1975,1981].

Данный нематодоз часто встречается и на территории островных государств. К.Yoshimura [1989] указывает на наличие телязиозной инвазии в Японии, S. Naem [2007] уточняет, что воспаления глаз крупного рогатого скота вызваны *Th. skrjabini*.

Группа авторов, проводивших исследование на бойне в Филиппинах, дифференцировала вид нематод как *Th. rhodesi*. Из 643 обследованных животных телязии обнаружены у 149 (23%), ИИ при этом составляла 4,2 экз. При исследовании другой группы животных была установлена ЭИ в 17%, общее количество обследованных – 1286, ИИ равнялась 2,9 экз. В зависимости от месяца исследования ЭИ составляла от 13 до 36%. Замечено, что значительно чаще данный нематодоз встречается у животных старше трех лет, чем у молодых животных [D.Van Aken et al., 1996].

Изучением эпизоотического процесса при телязиозе молодняка и коров занимались в Индонезии. Выделенных нематод отнесли к виду *Th. rhodesi*. ЭИ составила 5,96 %, при ИИ в среднем 3,2 экз. Авторы солидарны с многими исследователями, которые утверждают, что ЭИ у взрослых животных выше, чем у молодняка [D.F.Djungu et al., 2014].

На территории ближнего зарубежья (Украина, Республика Беларусь, Казахстан) телязиоз встречается нередко. А.В.Федоровой [2001-2004] подтверждено повсеместное распространение телязий в лесостепи Украины. Минимальная ЭИ зарегистрирована у молодняка в возрасте пяти-шести месяцев и до года (16,6%), а максимальная – среди взрослых животных до 9 лет (52,3%). В общей сложности при обследовании животных методом послеубойной экспертизы ЭИ составила от 17,4 до 40 %, при ИИ от 1 до 130 телязий на животное. Выделены два вида возбудителя: *Th. gulosa* зарегистрирована в 67,5% случаев и *Th. skrjabini* – 2,6% случаев. Одновременное паразитирование обоих видов встретилось у 29,9% животных. Пики инвазии зависели от метода диагностики. При прижизненной диагностике наибольшая ЭИ установлена в мае и августе, а при послеубойном исследовании

пики были отмечены в декабре, январе и июне (26,4 - 41,6%). По данным М.Д. Клесова [1949], ЭИ в весенне-зимний период на Украине резко уменьшается, к весне достигает минимума. С июня начинается интенсивное заражение скота, наблюдается резкий подъем, инвазия нарастает к сентябрю, достигает максимума, а потом опять идет на убыль. По мнению Н.И. Крастина [1953], возраст животных не имеет большого значения. Автор наблюдал почти одинаковую зараженность и у молодняка, и у животных старшего возраста.

А.В. Нехаенко [1997, 2008] указывает, что в Республике Беларусь многие скотоводческие хозяйства являются неблагополучными по телязиозу. Автором дифференцированы два вида телязий: *Th. rhodesi* – доминирующая по численности, и *Th. gulosa*. ЭИ колеблется в пределах от 6,35 до 50,86%. Пик зараженности приходится на август, а минимальные значения отмечены в июне. Наиболее восприимчивыми к заболеванию являются телята шести-двенадцати месяцев с ЭИ 33,37% и животные 1-1,5 лет с ЭИ 30,16%. С возрастом ЭИ снижается. ИИ колеблется от 1,6 до 8,25 экз., в зависимости от месяца исследования. Самая высокая ИИ приходилась на июль, а самая низкая – на июнь. Р.Н. Протасовицкая [2016] указывает, что телязиоз часто встречается в составе смешанных инвазий на территории Белорусского Полесья.

Р.С. Кармалиев [2011] на территории Западного Казахстана установил паразитирование у крупного рогатого *Th. rhodesi* (ЭИ – 15,3%, ИИ – 5,0 экз.), *Th. gulosa* (ЭИ – 8,1%, ИИ – 5,1 экз.) и *Th. skrjabini* (ЭИ – 7,3%, ИИ – 5,9 экз.).

Телязиозная инвазия получила широкое распространение на территории Российской Федерации [Г.А. Веселкин, 1983]. Ряд авторов сообщают о паразитировании у яков Кабардино-Балкарской Республики телязий, относящихся к виду *Th. gulosa*. Экстенсивность инвазии у них не превысила 2,7%. Рассмотрение вопроса взаимообмена гельминтов между яками и другими животными, обитающими на той же территории, позволило установить, что одним из основных источников заражения является крупный рогатый скот [А.К. Ошхунов и др., 2013].

Значительно больше показатели зараженности в Республике Дагестан. Так, Е.И. Анисимова [1983] установила, что возбудители телязиоза крупного рогатого

скота в Дагестане обнаруживаются в зоне равнин у 11,7%, в предгорной – 20,7% и горной зоне – у 16,9% животных. По видовому составу отмечено, наибольшее количество животных поражается *Th. gulosa*, ЭИ при этом составляет 7,2%. При паразитировании видов *Th. skrjabini* и *Th. rhodesi* ЭИ составляет соответственно 5,2 и 1,01%. Довольно редко встречаются смешанные телязиозы (*Th. gulosa* и *Th. skrjabini*; *Th. skrjabini* и *Th. rhodesi*), ЭИ у зараженных животных не превышает 1,6%. Личинки телязий выделены у таких видов мух, как *Musca autumnalis*, *M. osiris*, *M. vitripennis* и *Hydrotaea sp.*, естественная зараженность которых говорит о наличии соответствующих гельминтов у сельскохозяйственных животных. М.М. Зубаирова [2008], подтверждая предыдущие исследования, сообщает о наличии у крупного рогатого скота 3 видов телязий: *Th. rhodesi*, *Th. gulosa* и *Th. skrjabini*. В равнинном поясе встречаются все 3 вида с ЭИ от 7,4% до 19,0% и ИИ от 8 до 44 экземпляров телязий на животное. В предгорном поясе скот заражен *Th. rhodesi* и *Th. gulosa* с ЭИ 2,0 – 9,5%, при ИИ 5 – 18 экземпляров. В горном поясе выделен один вид телязий *Th. rhodesi*, ЭИ достигала 3,3%, а ИИ до 5 экземпляров. Данный вид занимает доминирующее положение и в двух предыдущих поясах. Реже всего встречается *Th. skrjabini*. А. М. Атаев с соавторами [2002] указывают на отсутствие интенсивного распространения телязиоза в Дагестане, но отмечают тяжесть течения данного заболевания. В целом зараженность в зоне равнин и предгорной зоне варьирует: ЭИ 1,8-5,6%, ИИ 3-16 экз., в отдельных фермах, где отмечена вспышка болезни, ЭИ достигает 18%.

Гельминтов, выделенных в северо-западном регионе Кавказа, дифференцировали как *Th. rhodesi*. ЭИ ввезенного из-за рубежа скота составила 30,5% при ИИ не более 20 экземпляров. В 11% случаев регистрировали двустороннюю пораженность глаз разной степени тяжести [А.Я. Сапунов, 2010].

Д.И. Демилова [2011] в результате проведенных исследований установила, что в Чеченской Республике возбудителями телязиоза крупного рогатого скота являются *Th. rhodesi*, *Th. skrjabini* и *Th. gulosa*. Все три вида встречаются в предгорной и равнинной зонах и не были обнаружены в высокогорной области. Наибольшая ЭИ наблюдается при заражении *Th. skrjabini* – 20%, с ИИ 8 экз. на жи-

вотное, а наименьшая – при паразитировании *Th. gulosa* (6,1%), с ИИ, равной 8 экз. на животное. ЭИ при заражении *Th. rhodesi* составила 8,5%, при этом здесь же наблюдается самая высокая ИИ – 12 экз. на животное.

В Республике Татарстан выделен один вид возбудителя – *Th. rhodesi*, являющийся основополагающей причиной развития конъюнктиво-кератита крупного рогатого скота – в 100% случаев [Д.А. Шарафутдинов, 2014].

По данным Б.Ц. Дашиминова [2001], в Читинской области телязиоз как гельминтоз у коров и телят имеет широкий ареал распространения. Преимущественно возбудителями являются *Th. gulosa* и *Th. skrjabini*. ЭИ составляет в степной зоне 14,7%, а в лесостепной ЭИ установлена на уровне 11,2%, при интенсивности инвазии 2,8-3,2 экз. на голову. Степень заражения телязиями увеличивается прямо пропорционально возрасту животных. Причем ЭИ *Th. gulosa* от 18,2% поднимается до 51,0%, а *Th. skrjabini* падает с 81,8 до 49,0%, хотя ИИ не изменяется. Динамика сезонной инвазированности телязиями значительно колеблется у молодняка – от 8,7% весной до 21,5% летом, 14,2% осенью и 5,6 % зимой. Животные старше двух лет поражены на 9-24%. *Th. gulosa* зачастую (в 5,4 раза) обнаруживаются в протоках слезной железы верхнего века, реже – в протоках железы третьего века, а в протоках слезной железы нижнего века – в 6,1 раз меньше. *Th. skrjabini* обычно выделяется из слезных протоков третьего века. Промежуточным хозяином телязий являются *Musca autumnalis*, которые появляются к концу мая и исчезают в конце сентября. Пик наблюдается с 3-й недели июня по первую неделю августа.

О.Ю. Богданова [2006] отмечает, что в Ярославской области телязиоз часто встречаемая, но не повсеместно распространенная инвазия. Возбудителями являются нематоды *Th. rhodesi*. Первые нематоды обнаруживаются в конце июня. Своего максимума инвазия достигает в октябре, а затем следует снижение и спад заболеваемости в июне следующего года. К заболеванию восприимчивы все возрастные группы животных. Наиболее тяжелое клиническое течение наблюдается у телят от четырех месяцев.

В Пермской области у крупного рогатого скота обнаружены *Th. rhodesi* и *Th. skrjabini*. ЭИ и ИИ выше у первого вида нематод и составляет соответственно

4,3 и 8,8 экз. ЭИ при заражении вторым видом составляет 3,7%, с ИИ, равной 4,6 экз. [А.В. Огородников, 2001].

В Алтайском крае у коров выделены 3 вида телязий: *Th. rhodesi*, *Th. gulosa* и *Th. skrjabini*. В зависимости от вида паразитирующей нематоды ЭИ варьирует незначительно – 4,1 - 7,6%, с интенсивностью инвазии от 4,1 до 4,6 экз. Большой показатель относятся к *Th. rhodesi*, а меньший – к *Th. skrjabini* [Н.М. Пономарев и др., 2001].

На территории Тюменской области возбудителями телязной инвазии стали 2 вида гельминтов – *Th. gulosa* и *Th. skrjabini*. Первый вид доминирует – в 91,3% случаев, второй – 8,7%. Поражается крупный рогатый скот в большей степени в молодом возрасте, хотя подвержены заражению животные всех возрастов. Например, телята до однолетнего возраста поражены возбудителями телязиоза на 47,8% (ЭИ – до 52,8%), молодняк одного-двух лет – на 15,2%, животные старше 2 и до 3 лет – на 4,8% , старше трех лет – на 2,6%, при ЭИ взрослых животных до 13,1%. Тяжесть заболевания зависит от поражения одного или обоих глаз. Установлено, что двухстороннее поражение имеют 17,2% заболевших. Первые клинические признаки появляются в конце мая, пик приходится на июнь-август, затем наблюдается постепенное снижение количества инвазированных животных до минимального показателя в зимний период [Л.А. Глазунова и др., 2013-2014]. По более ранним данным Г.С. Сивкова с соавторами [2003, 2005], ЭИ телязиоза, вызванного *Th. gulosa*, достигает 89,1% , а *Th. skrjabini* – 10,9%. Как и в последующих исследованиях, преимущество в распространении отдается первому виду.

По данным С.В. Деркача [2007], в Тюменской области у аборигенных животных выделены телязии вида *Th. gulosa* и *Th. skrjabini*. Начальные показатели ЭИ составляют 6,0%. При дальнейшем исследовании в течение 3 лет ЭИ повысилась в 2 раза и достигала 13,6% у местных животных и 12,7% у завезенных пород.

А.В. Радионов и др. [2006, 2010, 2012], изучая видовой состав и распространенность гельминтов крупного рогатого скота в центральной зоне России (Московская, Нижегородская, Самарская, Рязанская, Брянская, Смоленская области), дифференцировали паразитирующих телязий как *Th. rhodesi* и *Th. gulosa*. При за-

ражении первым видом нематод ЭИ составляла 7,4%, вторым видом – 3,7% в среднем. ИИ установлена на уровне соответственно 4,2 и 3,7 экз. В более ранних исследованиях Е. П. Копенкина [2000] указывается, что в Московской области кератоконъюнктивит инвазионного характера у крупного рогатого скота обусловлен паразитированием нематоды *Th. gulosa*. Заболевание имеет сезонный характер и проявляется с июля по сентябрь.

В Московской области, по данным С.В. Енгашева [1991], ЭИ составила 5-42%, с самой высокой ИИ – 55 экз., в Тверской области – соответственно 6,6-33,3% и 8 экз. Выделены 2 вида телязий: *Th. gulosa* и *Th. rhodesi*.

Есть данные о случаях телязиоза в Ленинградской области, Нечерноземье (Московская, Тверская, Брянская области), Поволжье (Саратовская и Ульяновская области), на Среднем Урале (в Свердловской области). При этом для большинства регионов более характерен вид *Th. rhodesi*, но в последнее время отмечена тенденция по увеличению видов *Th. gulosa* и *Th. skrjabini* в Нечерноземной зоне Российской Федерации [П.И. Христиановский и др., 2014]. По данным В.А. Васильева и др. [2002], исследования фауны гельминтов крупного рогатого скота в Мордовском регионе выявили наличие телязий одного вида – *Th. rhodesi*.

Вопросами распространенности и течения телязиоза крупного рогатого скота во Владимирской, Рязанской, Тамбовской, Липецкой и Пензенской областях, а также в Республике Мордовия занимался Н.Г. Гусейнов [2010]. С мая по сентябрь 2006-2008 гг. выявлено 5 пиков заболеваемости скота. Первые два зарегистрированы в июне, ЭИ составляла 30-40%, при ИИ в среднем 13,4 телязий; третий и четвертый пик – в июле (40-60%) и до 50 экземпляров телязий на животное; пятый пик – в августе с ЭИ 43,5% и ИИ 26 экз. телязий.

2.1.2 Основные принципы лечения и профилактики телязиоза крупного рогатого скота

В настоящий момент для борьбы с телязиозной инвазией у крупного рогатого скота существует широкий ассортимент антигельминтных препаратов, как

правило, все они действуют односторонне – на уничтожение возбудителя, при этом не обладают или вовсе не оказывают лечебного эффекта на секундарную микрофлору, являющуюся причиной развития гнойно-катаральных кератоконъюнктивитов, приводящих к потере зрения. Итогом является необходимость дополнительного использования патогенетических средств (антибиотиков, сульфаниламидов и др.) [Е. Лукашова, 2002].

Преобладающими лекарственными формами, часто применяемыми при лечении глазных заболеваний массового характера, являются капли и мази, а при возникновении тяжелых случаев – подконъюнктивальные инъекции и блокады. Благодаря созданию полимеров, биологически совместимых с тканями живого организма, стало возможным создание на их основе сополимеров, обладающих свойством растворяться в водных средах и полостях [Г.Л. Хромов и др., 1969, 1973; Ю.Ф. Майчук и др., 1970, 1977].

Для использования местно, при лечении телязиозной инвазии у телят и коров, применяют ивермек-гель [Л.З. Золотухина и др., 2003]. 0,1% препарат в дозе 0,01-0,02 мг/кг по ДВ, введенный однократно в конъюнктивальную полость глаза, оказал 100%-ю эффективность против *Th. rhodesi*. При использовании препарата сравнения – 3% раствора борной кислоты – от *Th. rhodesi* освободились 40% животных [Р.С. Кармалиев, 2011].

Хороший терапевтический эффект дает применение комплексных препаратов. Одним из средств терапии телязиоза является офтальмо-гель, содержащий в своем составе ивермектин, тилозина тартрат и ксероформ [А.И. Поживил, 2013]. Может быть использован «Гель для лечения телязиоза у крупного рогатого скота» [35-3-6.0-0116 № ПВР-3-6.0/02662], в состав которого входят левамизол и левомицетин (хлорамфеникол). Гель вносят за третье веко и в конъюнктивальный мешок, лечебные мероприятия повторяют через 2-3 дня, а при осложненном телязиозе – ежедневно, до полного выздоровления животного.

Для борьбы с телязиозной инвазией применяются препарат мизофен, составными компонентами которого являются левомизол и хлорамфеникол [И.Ф.

Кленова и др., 2004], противотелязиозная мазь альтел (альбендазол, тетрациклина гидрохлорид и вазелин) [А.В. Федорова и др., 2002].

Существует способ лечения телязиозов животных препаратом содержащим ивермектин, триэтиленгликоль и прополис [Г.С. Сивков и др., 2011]. Препарат наносят путем аэрозольного пропеллентного или беспропеллентного типа распыления или закладывают в конъюнктивальный мешок разово в дозе 0,5-1,0 мл в каждый пораженный глаз.

Д.А. Шарафутдинов [2013, 2013а] для лечения конъюнктиво-кератита, развившегося на фоне телязиоза, рекомендует комплекс мероприятий: дегельминтизация спринцеванием конъюнктивального мешка 3% борной кислотой; закапывание 3-5 капель Конкерита. Для профилактической дегельминтизации автор рекомендует применять ивермек.

С.М. Панинский с соавторами [2006] предлагают комплексное лечение инфекционно-воспалительных глазных заболеваний у крупного рогатого скота. Используют антибиотики, вводя в околушный лимфатический центр через катетер один-два раза в день, и биолан в дозе 3-10 мг – в нижний конъюнктивальный свод глазного яблока.

Для профилактики телязиозной инвазии рекомендуется вводить в конъюнктивальный мешок крупного рогатого скота глазные лекарственные пленки (ГЛП) с дитразина цитратом осенью и весной, один раз в месяц. При лечении ГЛП применяются через двое суток до выздоровления животных [Е.П. Копенкин, 2000]. По данным А.А. Брюханова [2005], применение ГЛП с дорином один раз в 20 дней в целях профилактики существенно уменьшает процент инвазии у крупного рогатого скота конъюнктиво-кератитами – до 97%. С.В. Енгашев [1991] рекомендует однократно применять по одной ГЛП, содержащей 3 мг нилверма, гарантируя дегельминтизацию и профилактику от перезаражения в течение трех суток. Лечение ГЛП, содержащими 3 мг нилверма и 1,5 мг неоветина, приводит к избавлению от симптомов в течение 5 дней животных с катаральным, гнойным конъюнктивитом и поверхностным катаральным кератитом телязиозной этиологии.

Широко используются такие нематоцидные препараты, как фенбендазол, фебантел, прантел, альбендазол, ролено, левамизол [И.А. Архипов, 2005; В.В. Белименко и др., 2016; Р.Т. Сафиуллин, 2005]. В Беларуси разработаны и предложены схемы применения альбендатима-100 и тимтетразола 20%-го гранулята [Е.А. Кирпанаева, 2009].

Высокая эффективность в борьбе с телязиозом отмечена при использовании препаратов ивермектинового ряда – ивермек, ивомек, баймек, новомек, иверсект, генамектин, ивермаг® и др. [С.В. Деркач, 2007; И.Ф. Кленова и др., 2004; В.А. Сидоркин, 2006; Р.Т. Сафиуллин и др., 2012; В.П. Хлопицкий, 2005]. В то же время инъекции животным подкожно, внутривенно или внутримышечно препаратов приводит к возникновению сильной болевой и воспалительной реакции, наблюдается супрессия иммунной системы. Входящие в состав препаратов вещества долго выводятся из организма, вследствие чего повышается стоимость обработок [Г.С. Сивков и др., 1998]. В то же время однократной обработки недостаточно и применяют двукратные инъекции ивермектинов с интервалом 7 дней [П.И. Христиановский и др., 2016].

В Западной Европе и США для профилактики и лечения нематодозов жвачных, в том числе и молочных телок широко используют пролонгированные болюсы с ивермектином (IVOMEC SR). Доза выделяемого препарата достигает 12 мкг в день в течение 135 дней, что позволяет применять болюсы животным с массой тела до 300 кг [J.R. Egerton et al., 1986]. Похожим примером могут служить ивермектин-капсулы с контролируемым выделением антигельминтика [И.А. Ятусевич и др., 2016; L. DesCotcaux et al., 2001; M.A. Taylor et al. 1990].

Один из основных аспектов при изыскании эффективных препаратов для терапии телязиоза крупного рогатого скота является максимальное сокращение срока, в течение которого действуют ограничения по использованию в пищу продуктов животноводства. При применении инъекционных и пероральных форм сроки ожидания по молоку и мясу затягиваются до 14, 21, 28 дней, в зависимости от применяемого препарата.

Так, при использовании левамизола убой животных на мясо приемлем не ранее чем через 7 дней, а употребление молока в пищу запрещено в течение первых трех суток после введения препарата; при применении ивермека – молоко и мясо в пищевых целях используют не ранее чем через 28 суток; аверсект-2 – молоко и мясо в пищевых целях используют не ранее чем через три недели; аверсект-2ВК – убой на мясо разрешен через сутки, молоко используют без ограничений [П.И. Христиановский и др., 2016]. Генамектин – убой разрешен через 28 дней; альбендазол – убой скота на мясо разрешен лишь через две недели, а использование молока в пищу – после 4 дней с момента окончания его применения [Р.Т. Сафиуллин, 2012].

Важным этапом борьбы с телязиозной инвазией является профилактика заражения и уничтожение промежуточных хозяев – мух. Есть данные об использовании физических методов борьбы – бахромчатых наглазников для отпугивания насекомых [Н.И. Крастин, 1953], содержание животных в жаркое время дня в помещении [М.Д. Клесов и др., 1952; Н.И. Крастин, 1953]. В качестве химической защиты используют инсектицидные препараты – мази для нанесения вокруг глаз, растворы для опрыскивания и купания животных: байт, дельцид, бутокс, мустанг 10%, унитар, циперил и др. [Н.С. Беспалова, 2006; Л.А. Глазунова, 2002; С.В. Деркач и др., 2007]. Зарубежными исследователями было предложено использование ушных бирок с различными инсектицидами (перметрин, циперметрин (флектрон), фенвалерат и филоцитрон). Бирки применялись на одно и оба уха животного, при этом показывали достаточно высокий инсектицидный эффект – до 100% [Анон, 1984; J.E. Hillerton, 1985; M. Pecheur, 1985; D.W. Tarry, 1985]. Напротив, А.И. Загребин [1989] указывает: ушные бирки, содержащие циперметрин, при использовании против пастбищных мух оказались малоэффективными. Циперметрин эффективен при использовании его методом орошения волосяного покрова животных 0,25%-ной водной эмульсией цимбуша [Л.А. Глазунова, 2012].

С.В. Енгашев [1991] считает, что инсектицидные серьги флектрон при условии защиты всего стада снижают популяцию зоофильных мух, способствуя сокращению зараженности скота телязиозом вдвое. При защите части стада их эф-

фективность резко снижается. Наличие инсектицидной серьги не влияет на процент инвазии у животных неблагополучных по телязиозу хозяйств, при отсутствии иных дезинсекционных мероприятий.

2.1.3 Характеристика компонентов препарата офталмектин

Особо актуальным среди антигельминтных препаратов является ивермектин. Это полусинтетический макроциклический лактон, полученный путем селективного каталитического восстановления абамектина, который, в свою очередь, является продуктом жизнедеятельности почвенных организмов *Streptomyces avermitilis* [И.М. Гаджиев, 1985; Э.Х. Даугалиева и др., 2000; Н.Б. Емельянова, Н.А. Самойловская, 2014]. Впервые культуру *Str. avermitilis* выделили из образцов почвы в Японии. Изучение проводилось в научно-исследовательском отделе фирмы «Мерк Шарп энд Компани» [И.А. Ятусевич и др., 2016; W.C. Campbell, 1989].

Основываясь на литературных данных, необходимо отметить высокую эффективность ивермектина против эндо- и эктопаразитов крупного рогатого скота [И.М. Гаджиев, 1985; G.W. Benz et al., 1984; J. Armour et al., 1985; W.C. Campbell Ed., 1989; Q.A. McKellar et al., 1996]. Ещё в 1991 году ивермектин применяли в 60 странах с целью лечения разных видов животных, в том числе и крупного рогатого скота. Препарат используют в различных лекарственных формах, но преимущественно в виде 1%-ного стерильного инъекционного раствора. Благодаря инсектицидной, акарицидной и нематоцидной активности ивермектин рекомендован к использованию как антипаразитарный и антигельминтный препарат для сельскохозяйственных животных. Антибактериальная и антигрибковая активность не выявлена. Р. Далгиш [1995] указывает, что выбор ивермектинсодержащих препаратов в разных странах мира позволил достичь высокой эффективности при многих гельминтозах, в том числе и при телязиозе. I.H. Carmichael, M.D. Soil, H. Scherer [1985] указывают на высокую степень эффективности применения ивермектина против взрослых телязий, которая составила более 99%. Немаловажно, что к препарату чувствительны как личиночные, так и половозрелые фазы пара-

зитов [И.А. Архипов, 2009]. Препараты, содержащие в качестве антигельминтного компонента ивермектин, снижали на 98-100% активность паразитов, проявляющих устойчивость к остальным антипаразитарным средствам [М.А. Taylor, 1990; R.M. Waruiru, 1998].

Ивермектин проявляет противопаразитарную активность в отношении диктиокаулеза, гемонхоза, телязиоза, стронгилоидоза, эзофагостомоза, буностомоза, хабертиоза, трихоцефалеза, сифункулятоза, гиподерматоза, саркоптоза и псороптоза крупного рогатого скота; диктиокаулеза, протостронгилеза, мюллериоза, гемонхоза, остертагиоза, нематодироза, коопериоза, хабертиоза, эзофагостомоза, буностомоза, стронгилоидоза, трихоцефалеза, псороптоза, хориоптоза, эстроза и мелофагоза овец и коз; аскариоза, эзофагостомоза, стронгилоидоза, трихоцефалеза, метастронгилеза, стефануроза, гематопиноза и саркоптоза свиней; демодекоза, токсаскаридоза, анкилостамоза, унцинариоза, саркоптоза, нотоэдроза и ктеноцефалидоза собак и кошек; против клещей птиц, а также против насекомых, паразитирующих у животных [И.А. Прохорова, 2010; G.W. Benz et al., 1989; K.C. Bremner et al., 1983; J.C. Chabala et al., 1980; R.A. Dybas, 1983; A.L. Marchand, 1983; Y.C. Njanja et al., 1985].

Механизм действия тщательно изучен многими учеными. У нематод он активирует стимуляцию выделения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) нервными окончаниями и усиливает связывание ее с постсинаптическими ГАМК-рецепторами, что приводит к увеличению проницаемости мембраны для ионов хлора, блокируется передача нервно-мышечного импульса, вызывая паралич и последующую гибель гельминтов. Но в то же время ивермектин не действует на ацетилхолин, являющийся основным медиатором нервной системы у млекопитающих [И.А. Прохорова, 2010; T.G. Geary et al., 1993; Q.A. McKellar et al., 1996; M.J. Turner et al., 1989]. У клещей и насекомых блокируется передача нервных импульсов между нервными окончаниями и клетками мышечной ткани, что также приводит к параличу и гибели [J.P. Arena et al., 1995; C.L. Cheeseman et al., 2001; D.F. Cully et al., 1994; I.R. Duce et al., 1985; R.I. Martin et al., 1989; W.L. Shoop et al., 1995; R.M. Waruiru et al., 1998]. У цестод и трематод нет высокоаффинных ре-

цепторов авермектинов, чем, очевидно, объясняется нечувствительность этих гельминтов к ивермектину [W.L. Shoop et al., 1995].

Фармакотоксикологические свойства ивермектина и ивермектинсодержащих препаратов достаточно глубоко изучены. Токсичность ивермектина для млекопитающих обоснована его действием на ГАМК-рецепторы центральной нервной системы [C.N. Burkhardt, 2000; J. Huang et al., 1997; M.J. Turner et al., 1989]. Применение терапевтических доз не вызывает раздражения этих рецепторов [S.L. Chiu et al., 1989; L. Chiu et al., 1990], но при десятикратном увеличении дозы у животных проявляются признаки токсичности, характерные для поражающих ЦНС веществ (конвульсии, тремор и коматозное состояние) [G.R. Lankas et al., 1989].

Использование терапевтической дозы – 0,2 мг/кг – безопасно, побочного воздействия на организм не выявлено, за исключением местной реакции [С.В. Семенов, 2009; L. Betz et al., 1981; W.C. Campbell et al., 1984; W.C. Campbell Ed., 1989].

По данным многих исследований LD_{50} ивермектина для лабораторных животных находится в прямой зависимости от способа введения и установлена в пределах от 25,0 до 100,0 мг/кг массы [И.М. Гаджиев, 1984; Е.С. Енгашева и др., 2013; Е.С. Енгашева, 2013; Е.В. Семеряк, 2009; В.А. Сидоркин, 2001; В.А. Сидоркин и др., 2010; И.А. Прохорова, 2010; W.C. Campbell, 1989; G.R. Lankas, L.R. Gordon, 1989; Merck & Co, 1979, 1980, 1981]. Самая высокая чувствительность среди животных к воздействию препарата отмечена у грызунов. Ивермектин более токсичен для крысят ($LD_{50} = 2,3$ мг / кг массы тела), чем для взрослых крыс ($LD_{50} = 42,8-52,8$ мг/кг веса тела) [G.R. Lankas et al., 1989; Merck & Co, 1979c]. При накожном нанесении препарата LD_{50} для крыс составила более 660,0 мг/кг, а для кроликов – 406,0 мг/кг [Merck & Co, 1979d].

Большие различия в чувствительности наблюдались среди других видов животных, в том числе продуктивных. У КРС токсические эффекты обычно отмечаются лишь при введении дозы, в 30-40 раз превышающей рекомендованную [Ф.А. Волков и др., 1999; Пламб и др., 2002; G.W. Benz et al., 1984]. У крыс при

введении ивермектина (0,4 мг/кг) в течение двух недель симптомы токсического эффекта отсутствовали [G.R. Lankas et al., 1989; Merck & Co, 1979b].

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. Менее подвержены воздействию оказались крысы. Отклонения от нормы в развитии эмбрионов крыс отмечены после применения ивермектина в дозе 10 мг/кг. Уродства у эмбрионов кроликов установлены после введения 3 мг/кг. Введение ивермектина *per os* крысам в разные сроки беременности, в том числе и критические периоды, в терапевтической дозе 0,2 мг/кг не вызывает эмбриотоксического и тератогенного действия [Н.Б. Емельянова и др., 2014, 2014а; И.А. Прохорова, 2010; W.C. Campbell et al., 1984; В.М. Greene et al., 1985]. В работах Merck & Co [1979], И.М. Гаджиева [1985] и по данным Европейского агентства по ветеринарным лекарственным препаратам и экспертизы было показано, что ивермектин не обладает эмбриотоксическим, тератогенным и мутагенным действием [И.М. Гаджиев, 1985; W.C. Campbell et al., 1984; ЕМЕА, 2004; Merck & Co, 1979b]. Тератогенный эффект (волчья пасть) у препарата был отмечен в очень высоких дозах – 1,6 мг/кг (мыши) и 10,0 мг/кг (крысы). Напротив, по данным Е.В. Семеряка [2009], при введении ивермектина беременным самкам (50 мг/кг) наблюдался тератогенный и эмбриотоксический эффект.

W.C. Campbell и G.W. Benz [1984] указывают, что распространенное использование ивермектина на широком видовом разнообразии домашних животных не оказало отрицательного влияния на оплодотворяемость, течение беременности и развитие плодов животных в дозе, в несколько раз превышающей 0,2 мг/кг. Ивермектин в дозе 0,2 мг/кг применяют в гуманной медицине для лечения у людей онхоцеркоза. Причем отрицательных эффектов не наблюдалось. При введении крысам препарата в дозах 0,75, 1,5 и 2,0 мг/кг/сут. в течение 105 недель канцерогенного эффекта от применения препарата не выявлено [И.М. Гаджиев, 1985; Н.Б. Емельянова и др., 2014; В.М. Greene et al., 1985; G.R. Lankas et al., 1989; Merck & Co, 1980g, 1981e, 1981f].

Изучение мутагенности ивермектина показало отсутствие мутагенного эффекта [ЕМЕА, 2004; Merck & Co, 1980h, 1980i]. Ивермектин в дозах 0,2, 0,6 и 2,0 мг/кг не проявил цитогенетической активности в клетках костного мозга белых мышей при исследовании спустя 6, 24 и 48 ч [И.М. Гаджиев, 1985а]. По данным D. Clive et al. [1975], G.M. Williams et al. [1982], ивермектин не обладает генотоксическим действием, об этом свидетельствуют тесты *in vitro* на клетках бактерий и млекопитающих.

В литературе имеются сведения, что ивермект незначительно угнетает Т- и В-клеточное звено иммунитета, обладает относительно легким иммуносупрессивным действием и при равной противопаразитарной активности предпочтительнее аналогов [Э.Х. Даугалиева и др., 2000].

Данные о безопасном применении ивермектинсодержащих препаратов наружно подтверждают исследования А.В. Яковлева, В.А. Сидоркина [2010].

Ивермектин не обладает эмбриотоксическим, тератогенным и мутагенным действием на животных в терапевтических дозах и имеет низкую токсичность [G.V. Benz, Y.V. Ernst, 1984; W.C. Campbell Ed., 1989; R.A. Dybas, 1983; A.L. Marchand, 1983; Y.C. Njanja, Y.F. Bell, 1985], что является положительным аспектом для его использования.

Для большинства видов животных ивермектин обладает длительным периодом полувыведения. Метаболизируется в печени путем окислительных процессов, выделяется, в основном, с фекалиями. Менее 5% препарата (в виде исходного вещества или его метаболитов) выводится с мочой. Выводится также с молоком [M. Alvinerie et al., 1993; V. Cerkvenik et al., 2002; E.W. Scott et al., 1990]. У животных с простым желудком после перорального поступления ивермектин абсорбируется на 95%. У жвачных всасывается только 1/4-1/3 от дозы препарата вследствие инактивации ивермектина в рубце. Биодоступность после подкожного введения выше, чем после перорального поступления, но после *per os* введения абсорбция происходит быстрее [Пламб и др., 2002].

В отношении животных разных видов известны определенные фармакокинетические параметры ивермектина [Е.С. Енгашева и др., 2013; А.В. Яковлев и

др., 2010; M. Atsushi et al., 2015]. Фармакокинетические параметры ивермектина, изученные на крупном рогатом скоте разных пород при подкожном введении в разовой дозе 0,2 мг/кг, составили: C_{\max} – 31,87-49,51 нг/мл, T_{\max} – 1,83-2,33 дня, AUC_{∞} – 224,24-328,43 нг*день/мл и $T_{1/2}$ – 3,0-3,17 дня (плазма), C_{\max} – 9,93-15,01 нг/мл, T_{\max} – 3,5-5,33 дня, AUC_{∞} – 81,28-126,62 нг*день/мл и $T_{1/2}$ – 3,0-3,15 дня (кожа) и C_{\max} – 4,10-5,96 нг/мл, T_{\max} – 4,57-6,67 дня, AUC_{∞} – 51,57-58,65 нг*день/мл и $T_{1/2}$ – 7,25-4,03 дня (волосы) [J. Vercruyssen et al., 2008].

С.В. Семеновым [2009] было установлено, что максимальная концентрация ивермектина в плазме крови наблюдалась через 8 часов после однократной инъекции препарата ивермек и составляла 239,64 нг/мл, при использовании препарата ивомек C_{\max} наблюдалась через 72 часа и составляла 63,97 нг/мл.

Изучение остаточных количеств ивермектина в организме крупного рогатого скота после его подкожного применения в дозах 0,5, 1,0 и 0,2 мг/кг массы тела показало, что наиболее высокие концентрации остаточных веществ определялись в печени, далее – в жире, почках и мышцах, за исключением места инъекции. Содержание 22,23-dihydroavermectin B1a, который был принят Объединенным Комитетом экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым продуктам в качестве маркера остатков ивермектина, через 28 дней после применения препарата составляло 67% в мышцах, 37% – в печени, 54% – в почках и 18% – в жире от общего остатка и распределение остатков между тканями было следующим – 1:2:11:27 соответственно для мышц, почек, жира и печени [ЕМЕА, 2004]. При накожном применении ивермектина он полностью элиминируется из организма кроликов через двое суток [А.В. Яковлев и др., 2010].

Проводилось определение концентрации препарата в коже и плазме крыс после их купания в жидкости, содержащей 100 нг/мл ивермектина. Внутрикожная концентрация была более чем 400 нг/г веса и сохранялась до 8 часов после купания, при этом ивермектин не был обнаружен в плазме крови [M. Atsushi et al., 2015].

При внутримышечном или подкожном введении ивермектин долго выделяется из организма животных. Производители рекомендуют убой животных не ра-

нее чем через 4 недели после последней инъекции ивермектинсодержащего препарата, а молоко можно использовать только через 2-4 недели после обработки [Р.Т. Сафиуллин, 2012; П.И. Христиановский и др., 2012].

С точки зрения антибактериальной активности привлекательным является применение антибиотиков группы макролидов, основу химической структуры которых составляет макроциклическое лактонное кольцо. Первым макролидом является эритромицин (1952 г.). Возрастание интереса к данной группе антибиотиков и увеличение области расширения их использования приходится на 70-80-е годы после открытия микоплазм, хламидий, кампилобактерий и легионелл, что стало главной из причин для разработки новых макролидных препаратов с усовершенствованными, по сравнению с эритромицином, фармакокинетическими и микробиологическими свойствами и обладающими лучшей переносимостью. Важным этапом в истории этого класса антибиотиков стало открытие в 1988 г. азитромицина, что связано со спектром его уникальных фармакокинетических и фармакодинамических параметров [С.Д. Митрохин, 2009; Л.С. Страчунский и др., 1997; J.M. Blondeau et al., 2002].

Азитромицин является полусинтетическим антибиотиком, первым представителем подкласса азалидов, несколько отличающихся по структуре от классических макролидов. Получен путем включения атома азота в 14-членное лактонное кольцо между 9-м и 10-м атомами углерода. Кольцо превращается в 15-атомное, переставая при этом быть лактонным. Изменение структуры позволило достичь значительного повышения кислотоустойчивости препарата – в 300 раз по сравнению с эритромицином [О.А. Голубовская, 2013; С.Д. Митрохин, 2009; Н.И. Тягнибедина, 2013; S. Djokic et al., 1987].

Механизм антибактериального действия макролидов связан с угнетением синтеза белка клеточной стенки: связываясь с 50S-субъединицей рибосомы, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции и подавляет синтез белка, замедляя рост и размножение бактерий. Является бактериостатическим. В зависимости от концентрации антибиотика в очаге инфекции, вида микроорганизма, фазы его развития и степени микробной обсемененности азитромицин может проявлять

бактерицидные свойства. Так, в высоких концентрациях (в 2-4 раза превышающих минимальную подавляющую концентрацию – МПК) препарат проявляет бактерицидное действие, особенно восприимчивы микроорганизмы, находящиеся в фазе роста. К данной группе микроорганизмов относятся: β -гемолитический стрептококк группы А, пневмококк, менингококк, возбудители коклюша и дифтерии. По отношению к золотистому стафилококку макролиды, в основном, проявляют бактериостатический эффект [В.В. Косарев и др., 2008; А.В. Красильникова, 2004; С.Д. Митрохин, 2009; Azithromycin, 2005; С. Ballow et al., 1992; Н. Langtry et al., 1998; S. Omura, 2002; P. Vanuffel et al., 1996; L. Yong et al., 1995].

Многочисленные данные исследований показали, что макролиды, в том числе и азитромицин, обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим и мукорегулирующим действием, что усиливает их эффективность. Эти свойства связаны с модулирующим влиянием макролидов на фагоцитоз, хемотаксис, киллинг, апоптоз нейтрофилов. Под воздействием макролидов снижается образование высокоактивных соединений кислорода, в первую очередь NO, которым свойственно повреждать клетки и ткани. Воздействуя на клеточное звено иммунной системы, макролиды ингибируют синтез и секрецию противовоспалительных интерлейкинов (1, 6, 8, фактор некроза опухоли альфа), стимулируя выработку противовоспалительных цитокинов (интерлейкины 2, 4, 10). Азитромицин уже на первых этапах способен подавлять продукцию интерлейкина-8, трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов и моноцитов. Обладает опосредованным действием, которое проявляется в замедлении миграции лейкоцитов за счёт подавления специальной киназы, осуществляющей диапедез. Азитромицин обладает высокой способностью проникать в полиморфноядерные нейтрофилы и длительное время оставаться в них, что значительно увеличивает фагоцитарную активность и благоприятно влияет на антиинфекционную защиту [В.В. Косарев и др., 2008; А.В. Красильникова, 2004; O. Culic et al., 2002; G.C. Schito et al., 2000; J. Tamaoki, 2004; P. Zarogoulidis et al., 2011]. Макролиды проникают внутрь фагоцитарных клеток, таких как макрофаги, фибробласты, полиморфноядерные гранулоциты, и с ними переносятся в очаг воспаления [G. Gialdroni Grassi, C. Grassi, 1995].

Многочисленные данные литературы указывают на его высокую активность в отношении грамположительных кокков: *Streptococcus pneumoniae*, *S.pyogenes*, *S.agalactiae*, стрептококков групп С, F и G, *S.viridans*, *Staphylococcus aureus*, *S.epidermidis*; грамотрицательных бактерий: *Haemophilus influenzae*, *H.parainfluenzae* и *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *B.parapertussis*, *Legionella pneumophila*, *H.ducrei*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Brucella melitensis*, *Helicobacter pylori* и *Gardnerella vaginalis*; некоторых анаэробных микроорганизмов: *Bacteroides bivius*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus spp*; а также *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*. Азитромицин включен ВОЗ в первый ряд активных в отношении *Helicobacter pylori* препаратов [О.А. Голубовская, 2013; В.В. Косарев и др., 2012; С.Д. Митрохин, 2009; Справочник лекарственных средств, 2010; Л.С. Страчунский и др., 2007; Н.В. Теплова и др., 2004]. Экспериментально подтверждена антихламидийная активность [Р.М. Гусов и др., 2013]. Изначально устойчивые микроорганизмы: грамположительные аэробы – *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus spp*. (метициллин-устойчивые штаммы стафилококка проявляют очень высокую степень устойчивости к макролидам); грамположительные бактерии, устойчивые к эритромицину; анаэробы – *Bacteroides fragilis* [О.А. Голубовская, 2013; Справочник лекарственных средств, 2010; Л.С. Страчунский и др., 1997, 2007; Н.В. Теплова и др., 2004].

Фармакотоксикологические свойства азитромицина и азитромицинсодержащих препаратов многократно изучены и описаны. Установлено, что LD₅₀ азитромицина (10%-го раствора) при пероральном введении для крыс и мышей составляет 8115 и 6183 мг/кг, в связи с этим азитромицин можно отнести к 4-му классу опасности [ГОСТ 12.1.007-76, 1976]. Токсичность препарата при парентеральном введении крысам была в 2,4-2,7 раза больше по сравнению с пероральным введением, что связано с большей биодоступностью. За счет липофильности азитромицина создается депо в подкожной клетчатке, особенно при подкожном введении, с более медленным высвобождением антибиотика и большими значе-

ниями LD₅₀ (3357 мг/кг), чем при внутримышечном введении – 2975 мг/кг [Н.И. Тягнибедина, 2013].

Подострую токсичность препарата Азитронит определяли путем его внутримышечного введения крысам. Результаты исследований показали, что дозы 930 и 465 мг/кг являются токсичными, а доза 186 мг/кг – пороговой [М.Н. Осянина и др., 2014].

Изучение субхронической токсичности азитромицина на белых крысах внутримышечно в течение 10 дней в дозах 1/5 от LD₅₀ (595 мг/кг/день), 1/10 от LD₅₀ (298 мг/кг/день) и 1/20 от LD₅₀ (149 мг/кг/день) позволило установить, что в течение всего опытного периода у животных отсутствовали признаки интоксикации [ГОСТ 12.1.007-76, 1976]. Низкий процент возникновения гепатотоксических свойств препарата связан как с его незначительным метаболизмом и минимальным риском лекарственных взаимодействий, так и с существенно меньшей кумулятивной (курсовой) дозой азитромицина по сравнению с другими макролидами [Т.И. Геращенко и др., 2014; А.И. Синопальников и др., 2012].

Оценка местнораздражающего действия инъекционного азитромицина проводилась на крысах. У животных наблюдалась яркая местная реакция в результате внутримышечного и подкожного введения больших объемов препарата (0,8-1 мл), при снижении дозировки до 0,15-0,7 мл негативных изменений в месте введения не наблюдали. Доказано, что иммунотоксического действия на гуморальное и клеточное звенья иммунитета при введении азитромицина нет. При этом отмечена склонность к стимуляции выработки антител у мышей [ГОСТ 12.1.007-76, 1976].

Макролиды назначаются в большинстве случаев перорально и хорошо всасываются из кишечника. Абсорбция азитромицина происходит быстро, максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 ч. Препарат легко проникает в ткани и биологические жидкости, так как хорошо растворим в липидах, значительная его часть поглощается полиморфноядерными лейкоцитами и макрофагами. Фагоциты, «нагруженные» азитромицином, активно мигрируют в очаг воспаления, в котором концентрация антибиотика на 24-36% выше, чем в здоровых

тканях [А.Н. Грацианская, 2014; G.G. Gialdroni et al., 1995]. По способности проникать через гистогематические барьеры (кроме гематоэнцефалического) азитромицин превосходит бета-лактамы и аминогликозиды. Концентрация азитромицина в тканях в 10-100 раз больше, чем в сыворотке, поэтому уровень его в плазме крови низкий [А.И. Синопальников и др., 2003; E. Gordon et al., 2004; A. Cirarad et al., 1996].

Исследование по определению концентрации азитромицина методом ВЭЖХ-МС (HPLC-MS) подтвердило присутствие азитромицина в слезной жидкости, конъюнктиве и роговице глаза кроликов после однократного и многократного (2 раза/сут. в течение 3 дней) закапывания 1,5% азитромицина дигидрата. При этом концентрация препарата в передней камере глаза при обоих режимах дозирования была низкой (концентрация азитромицина была ниже предела детектирования), что оценивалось по концентрации в водянистой влаге. Фармакокинетические параметры для слезной жидкости составили: C_{\max} – 21,87 мкг/г, T_{\max} – 1 час, AUC_{1-336} – 291,9 мкг*час/г, параметры для бульбарной конъюнктивы: C_{\max} – 6,89 мкг/г, T_{\max} – 1 час, AUC_{1-336} – 144,6 мкг*час/г. Фармакокинетические параметры для роговицы составили: C_{\max} – 9,28 мкг/г, T_{\max} – 1 час, AUC_{1-336} – 629,43 мкг*час/г [A.Thierry et al., 2008].

Период полувыведения у азитромицина максимально длинный среди макролидов ($T_{1/2}$) – 35-50 ч, при многократном приеме – до 48-96 ч. Из тканей препарат выводится значительно дольше. Терапевтическая концентрация азитромицина в тканях сохраняется на протяжении 5-7 дней после прекращения его применения. Макролиды подвергаются биотрансформации в печени при участии цитохрома Р-450 и выводятся с желчью (50%) в виде активных или неактивных метаболитов и в неизмененном виде, лишь 6% выделяется с мочой. Азитромицин метаболизируется в небольшой степени, поэтому не оказывает воздействия на метаболизм других лекарственных средств [А.И. Синопальников и др., 2003; Л.С. Страчунский и др., 1997; A. Cirard et al., 1996].

Макролиды относят к самым безопасным антибиотикам [Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов, 2007], азитромицин разрешен к применению при беременности (ка-

тегория безопасности В по классификации FDA) [А.Н. Грацианская, 2014]. При их применении не выявлено случаев гемато- и нефротоксичности, развития хондро- и артропатий, токсического влияния на центральную нервную систему. Нежелательные лекарственные реакции при приеме макролидов в основном имеют функциональный характер, легко обратимы и купируются после завершения лечения [J.D. Williams, 2001]. К его достоинствам также относится низкий уровень резистентности и аллергогенный потенциал [А.Г. Гильман, 2006; О.А. Голубовская, 2013; М.И. Сафарова и др., 2015; С. Carbon et al., 1999; E. Dukes, 1996].

Высокий и быстрый клинический эффект, способность накапливаться и длительно сохранять высокие концентрации в очаге воспаления, минимальный риск развития осложнений, возможность сокращения кратности введения препарата и сроков лечения благодаря постантибиотическому эффекту выгодно отличают азитромицин среди других антибиотиков [О.А. Голубовская, 2013].

Комплексное и местное применение ивермектина и азитромицина позволит ускорить процесс выздоровления животных, предотвратить развитие осложнений и значительно сократить затраты труда. Исходя из большого клинического опыта применения ивермектина как высоко нематоцидного препарата и азитромицина, как антибактериального вещества с широким спектром действия и их хорошей совместимости, нами разработан препарат офтальмектин. В связи с этим дальнейшая разработка является актуальной.

Для решения вопроса о возможности использования офтальмектина в ветеринарной практике нами, в соответствии с требованиями Совета по ветеринарным препаратам Минсельхозпрода Российской Федерации, проведено изучение фармакотоксикологических свойств и терапевтической эффективности препарата.

2.2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в 2014-2017 годах в отделе фармакологии ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» Россельхозакадемии в соответствии с планом научно-исследовательских работ по заданию 160 «Молекулярно-биологические и нанобиотехнологические методы создания биопрепаратов нового поколения, технологии и способы их применения с целью борьбы с особо опасными инфекционными, паразитарными и незаразными болезнями животных». Паразитологические исследования проведены на кафедре паразитологии и эпизоотологии ФГБОУ ВО «Воронежский ГАУ имени императора Петра I», на базе хозяйств ЗАО «Агросвет» Каширского района Воронежской области, ОАО «Колос Агро» и КФХ Масленикова Т.А. Елецкого района Липецкой области.

Проведение научно-производственных и экспериментальных опытов осуществлялось в соответствии с требованиями к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий содержания и кормления животных во время постановки экспериментов и учета результатов. Перед проведением опытов животных выдерживали на карантине в течение 14 дней (таблица 1).

Эксперименты проведены на лабораторных животных разведения вивария Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии. Животные содержались в условиях вивария при 20-22°C и влажности 50-70%. Содержание, кормление и манипуляции над ними проводили в соответствии с положением Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются в эксперименте [Страсбург, 1986], и правилами лабораторной практики в Российской Федерации [приказ МЗ РФ № 267 от 2003 г].

Лабораторные и опытные образцы офтальмектина изготовлены в отделе фармакологии ГНУ ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии.

Таблица 1 – Объем и характер исследований

№	Объекты и объем проведенных исследований	Всего проведено исследований
1	<i>Объекты исследования:</i> культура микроорганизмов белые мыши белые крысы морские свинки кролики крупный рогатый скот	8 170 220 24 24 1479
<i>Объем и вид исследований</i>		
2	Микроскопическое исследование смывов со слизистой глаз	738
3	Морфологические и биохимические исследования	148
4	Патоморфологические исследования внутренних органов и тканей	176
5	Определение эмбриотоксического и тератогенного действия	60
6	Хроматография: сыворотка крови и молоко	40

Для установления телязиозной инвазии у крупного рогатого скота и изучения степени зараженности животных [А.В. Симакова, 2016] обследовано 886 голов крупного рогатого скота красно-пестрой породы в хозяйствах Липецкой области и 593 головы в хозяйстве Воронежской области в возрасте от 4 месяцев до 5 лет (таблица 2). Животные содержались как на выгульных площадках, так и на пастбищах. При постановке диагноза на телязиоз учитывали клинические признаки заболевания и данные лабораторных исследований смывов из конъюнктивальной полости глаз согласно общепринятой методике [Г.А. Котельников, 1984] с определением видовой принадлежности возбудителя с помощью атласа «Диффе-

ренциальная диагностика гельминтозов по морфологической структуре яиц и личинок возбудителей» [А.А. Черепанов и др., 1999].

Таблица 2 – Количество обследованных голов крупного рогатого скота на зараженность телязиозом

Возрастная группа	Область, в которой проводилось исследование	
	<i>Воронежская</i>	<i>Липецкая</i>
4 – 6 месяцев	106	93
6 месяцев – 1 год	200	210
1 – 2 года	200	226
2 – 5 лет	87	357
<i>Всего</i>	<i>593</i>	<i>886</i>

Изучение антимикробной активности и определение оптимального содержания азитромицина в офтальмектине проводили *in vitro* методом серийных разведений в жидкой питательной среде в соответствии с «Методическими указаниями по отбору, испытаниям и оценке антибактериальных химиопрепаратов среди соединений различных химических классов» [Н.А. Лагуткин и др., 2008].

Параметры нематоцидной активности офтальмектина в отношении телязий изучены в опыте *in vivo* на 24 телятах 6-8 – месячного возраста, естественно инвазированных нематодами, принадлежащих ЗАО «Агросвет» Каширского района Воронежской области. Критерием оценки эффективности обработки служили показатели ЭЭ и ИЭ [А.В. Симакова, 2016].

Изучение токсических свойств офтальмектина проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [Р.У. Харбиев, 2005].

Параметры токсичности препарата в остром опыте определены при однократном пероральном и накожном введении с использованием двухэтапного метода на половозрелых конвенциональных нелинейных разнополых белых мышах с массой тела 18-20 г (140 голов) при внутрижелудочном введении и белых кры-

сах линии Wistar с массой тела 230-250 г (84 головы) при накожном нанесении препарата. Опыты выполняли в двух повторностях для каждого вида животных. Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первых суток после введения офтальмектина. В последующем состоянии животных отмечали дважды в день на протяжении 2 недель. Регистрировали общий статус и поведение животных, состояние нервно-мышечных и вегетативных функций, шерстного покрова, поедание корма, потребление воды. Особое внимание уделяли развитию признаков токсикоза, оценивали их тяжесть, продолжительность, время выздоровления или гибели животных. Павших животных с признаками отравления препаратом подвергали патологоанатомическому вскрытию.

Изучение безвредности (переносимости) офтальмектина проводили на 24 клинически здоровых телятах. Животные были разделены на 4 группы по 6 телят в каждой. Офтальмектин вводили однократно в полость конъюнктивального мешка: 1-й опытной группе в дозе 0,5 г (терапевтическая доза); 2-й – по 0,5 г в каждый глаз (двукратная терапевтическая доза); 3-й группе по 1,0 г в каждый глаз (четырёхкратная терапевтическая доза). Контрольным животным препарат не вводили (4-я группа). Токсическое действие препарата при его применении оценивали по клиническому состоянию животных, морфологическим и биохимическим показателям крови. Кровь для исследования брали у телят из яремной вены утром до кормления через 10 суток после введения офтальмектина.

Изучение подострой токсичности проводили на крысах обоего пола линии Wistar с массой 170-190 г (60 голов), при накожном применении препарата 1 раз в день ежедневно в течение 14 дней, в следующих дозах: 5,0 г/кг, что соответствует 0,059 г/см² (доза в 5 раз выше суточной дозы в оба глаза теленка); 30,0 г/кг, что соответствует 0,36 г/см² (доза в 30 раз выше суточной дозы в оба глаза теленка). Крысам контрольной группы наносили гелевую основу в дозе 0,36 г/см² (соответствует максимальной дозе препарата в данном опыте). Экспериментальные группы животных формировали методом случайной выборки с учетом массы тела в качестве ведущего показателя. Общетоксическое действие препарата оценивали по динамике массы тела животных (2 раза в неделю), гематологическим показате-

лям и состоянию системы гомеостаза – по окончании курса введения. Вегетативный статус оценивали по состоянию слизистых, шерстного покрова, ширины глазных щелей, наличию саливации, диареи, опрятности животных. Макроскопическое и гистологическое исследование внутренних органов проводилось по-смертно в конце исследования. Сразу после завершения курса введения препарата у животных оценивали функциональное состояние центральной нервной системы по визуальным наблюдениям за двигательной активностью и поведенческим реакциям в тесте «открытое поле» [Я. Буреш и др., 1991].

Изучение субхронической токсичности препарата офтальмектин проведено на 20 клинически здоровых телятах шестимесячного возраста с массой тела 120-135 кг, которые были распределены по принципу аналогов на 4 группы (n=5). Телятам первой группы препарат не назначали (контроль), во второй – животным вводили однократно в полость конъюнктивального мешка одного глаза офтальмектин в дозе 0,5 г (терапевтическая доза), в третьей – по 0,5 г в оба глаза (двукратная терапевтическая доза), а в четвертой – по 1,0 г в оба глаза (четырекратная терапевтическая доза). Введение препарата осуществляли в течение 10 дней с интервалом между введениями 24 часа. Токсическое действие оценивали аналогично опыту по изучению переносимости препарата на телятах.

Опыты по изучению раздражающего действия на кожу были проведены на кроликах с массой тела 1,8-2,0 кг при однократном (12 голов) и многократном (10 голов) применении. Исследуемый препарат наносили в чистом виде. Контрольным животным наносили гелевую основу. Площадь нанесения составляла 80-82 см² (5% от общей поверхности тела животных). За два дня до эксперимента тщательно выстригали шерсть на спине, избегая механических повреждений кожных покровов. Применяли препарат однократно в дозах от 0,02 до 0,12 г/см². Экспозиция составляла 4 часа. Реакцию кожи на воздействие препарата оценивали через 1 и 16 часов после однократного нанесения. При многократном применении офтальмектин наносили по 0,5 г один раз в день в течение 15 дней. В эти сроки проводили наблюдение за животными и далее в течение 5 дней после окончания применения препарата. Раздражающее действие офтальмектина учитывали по

следующим показателям: изменение поведения животных, аппетита, температуры и массы тела; появление воспаления кожи – путем измерения толщины кожной складки кутиметром; интенсивность отрастания шерсти – путем острига под корень пучков шерсти и измерения их длины в миллиметрах. Реакцию кожи учитывали по шкале оценки кожных проб, отмечая время, характер и степень изменения кожного покрова в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» [В.П. Фисенко, 2000].

Для изучения влияния офтальмектина на конъюнктиву глаз кролика были проведены опыты на животных породы белый великан ($n=2$). Клиническое состояние животных (температуру тела, частоту пульса, количество дыхательных движений), а также изменение кровенаполнения конъюнктивы, наличие выделений, состояние роговицы и век оценивали через 30 минут, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов после инстилляции препарата [В.П. Фисенко, 2000].

Исследуя аллергенные свойства препарата, использовали регистрацию реакций в многократных эпикутаных аппликациях, гиперчувствительности замедленного типа, конъюнктивальной пробы [Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, под ред. Р.У.Хабриева, 2005; Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств, 2012; Методические рекомендации. Методы лабораторной специфической диагностики профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии, 1994].

Опыты проведены на белых крысах линии Wistar обоего пола массой 200-220 г. Животным опытных групп ($n=8$) на выстриженные участки кожи боковой поверхности наносили по 0,5 г офтальмектина на площадь 5 см², то есть плотность нанесения препарата составляла 0,1 г /см². Препарат наносили один раз в день с интервалом 24 часа на протяжении трех недель. Первое тестирование путем нанесения офтальмектина в дозе, в 5 раз превышающей сенсibiliзирующую, проводили после 10 аппликаций, затем – через 14 и 20

суток от начала аппликации. Реакцию кожи учитывали по шкале оценки проб [В.П. Фисенко, 2000].

Для постановки реакции ГЗТ сформировали 3 группы (по 10 голов) мышей ICR (СД-1) массой тела 26-28 г, которых иммунизировали однократно путем внутрибрюшинного введения 0,5 мл 2% суспензии эритроцитов барана на стерильном физиологическом растворе. Сразу после этого мышей первой группы обрабатывали на кожу препаратом офтальмектин в дозе 34 000 мг/кг (920 мг/мышь). Мышей второй группы обработали в дозе 3400 мг/кг (92 мг/мышь). Мыши третьей группы служили контролем, препарат не получали. На 5-е сутки после сенсibilизации в подушечку правой задней лапы вводили разрешающую дозу антигена – 0,05 мл 4% суспензии эритроцитов барана. В контрольную левую лапу – физиологический раствор в том же объеме. Степень местной воспалительной реакции оценивали через 24 часа после разрешающей инъекции по разнице массы опытной и контрольной лап.

При постановке конъюнктивальной пробы морским свинкам наносили на кожу офтальмектин в дозах: 1-я группа (n=8) – 34 000 мг/кг (920 мг/животное) и 2-я группа (n=8) – 3400 мг/кг (92 мг/животное) в течение 5 дней. Контрольным животным (n=8) вводили стерильную основу препарата. Через 12 дней в конъюнктивальный мешок опытных животных закапывали под верхнее веко по 1 капле препарата, контрольным – по 1 капле стерильной основы препарата. Реакцию учитывали через 15 минут (быстрая реакция) и через 24 часа (гиперчувствительность замедленного типа).

Опыты по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия офтальмектина проведены по методике А.П. Шицковой с соавт. [1977] на самках белых крыс массой $200,0 \pm 10,0$ г (n=20 в каждой группе). Фазу полового цикла устанавливали путем исследования вагинального содержимого. Первым днем беременности считали день обнаружения спермиев после подсадки самцов к самкам. Животные были разделены на три группы: контрольную и две опытные. Крысам первой опытной группы – начиная с 5-го дня беременности (период имплантации) и второй опытной группы – начиная с 15-го дня беременности (период органогене-

за) применяли офтальмектин накожно в дозе 3400 мг/кг (680 мг/животное) в течение 5 суток. Данная доза препарата составляет 1/10 от максимально введенной дозы в остром опыте. Раннюю и позднюю резорбцию, общую эмбриональную смертность, выживаемость подсчитывали по формулам, предложенным А.М. Малашенко и И.К. Егоровым [1977]. В целях выявления патологии внутренних органов эмбрионов материал фиксировали в жидкости Боуэна и 70⁰ спирте. Аномалии скелета выявляли по методу Даусона [1984]. Критериями оценки эмбриотоксического и тератогенного действия препарата служили показатели гибели зародышей на пред- и постимплантационных стадиях развития (эмбриональный эффект), наличие аномалий развития внутренних органов и скелета (тератогенный эффект), уровень плодовитости, масса зародышей [И.М. Трахтенберг, 1991].

Фармакокинетические параметры офтальмектина в крови изучали после однократного введения телятам (n=6) в полость конъюнктивальных мешков двух глаз однократно по 0,5 г препарата. Четирем контрольным животным препарат не вводили. Отбор проб крови у телят производили из яремной вены через 1, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48 часов. Остаточные количества в молоке изучали после применения препарата коровам (n=6) в дозе по 0,5 г в конъюнктивальный мешок обоих глаз в течение 5 дней с интервалом 24 часа. Животным контрольной группы препарат не вводили (n=4). Пробы молока отбирали через 1, 2 и 5 дней после применения исследуемого препарата. Определение азитромицина в сыворотке крови и молоке проводили методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием в положительном режиме ионизации электроспрея, а ивермектина – с предколоночной модификацией N-метилимидазолом и ангидридом трифторуксусной кислоты и последующим детектированием по флуоресценции. Хроматографическое определение ДВ проводилось на базе ООО «Международный научноисследовательский центр охраны здоровья человека, животных и окружающей среды» (ООО МНИЦ «ОЗОС»). Мы выражаем глубокую благодарность за помощь в работе Кочеткову П.П., Музыке А.С. и Балышеву А.В.

Опыт по отработке оптимальной терапевтической дозы и схемы применения офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота проведен в ЗАО «Агрос-

вет» Каширского района Воронежской области на молодняке красно-пестрой породы 6-месячного – 1-летнего возраста (48 голов), зараженного телязиозом в естественных условиях. В конъюнктивальный мешок поражённого глаза животным 1-4 опытных групп вносили офтальмектин в дозе 0,25, 0,5, 0,75 и 1,0 г один раз в день в течение 5 дней, животным контрольной группы применяли препарат «Мизофен» в дозе до 0,5 г 2 раза в день в течение того же срока. Животных отрицательного контроля обработкам не подвергали. В ходе опыта животных обследовали клинически и путем микроскопии смывов из конъюнктивальной полости до введения препаратов, через 3 и 5 дней после обработок.

Опыты по изучению эффективности применения офтальмектина при лечении телязиоза крупного рогатого скота проведены на животных красно-пестрой породы, спонтанно зараженных телязиозом на базе следующих хозяйств: ЗАО «Агросвет» Каширского района Воронежской области на телятах 6 месячного возраста (40 голов); ОАО «Колос Агро» Елецкого района Липецкой области на телятах 4 месячного возраста (21 голова); КФХ Масленикова Т.А. Елецкого района Липецкой области на коровах старше 2 лет (24 головы). Животным опытной группы вводили в полость конъюнктивального мешка пораженного глаза офтальмектин однократно в дозе 0,5 г в течение 5 дней, контрольной группы – глазную мазь «Мизофен», закладывая стеклянной палочкой в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 2 раза в день в дозе до 0,5 г в течение 5 дней. Эффективность препаратов определяли методом «Контрольный тест».

Морфологический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60», биохимические исследования крови – на анализаторе «Hitachi-902» в соответствии с «Методическими рекомендациями по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных» [М.И. Рецкий и др., 2007]. Исследование мочи крыс осуществляли с помощью лабораторных индикаторных тест-полосок для качественного и полуколичественного определения Уриполиан 10В (ООО «Биосенсор АН»).

Экономическую эффективность применения офтальмектина определяли в соответствии с «Методикой определения экономической эффективности ветери-

нарных мероприятий» [1997].

Полученные данные статистически обработаны при помощи программных пакетов MS Excel (2007), Statistica v6.1, «Статистика+2009», «MassHunter Workstation Software LC/MS Data Acquisition Triple Quadrupole Version B.06.00». Оценку достоверности отличий проводили методом парных сравнений, используя t-критерий Стьюдента [Г.Ф. Лакин, 1990].

2.3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.3.1 Анализ эпизоотической ситуации по телязиозу крупного рогатого скота в Воронежской и Липецкой областях

Проведенные исследования позволили установить повсеместное распространение телязиоза у крупного рогатого скота на территории Воронежской и Липецкой областей. Клинические проявления заболевания установлены в сроки с 13-15 июня и сопровождаются серьезными выделениями из глаз, сильным отеком век, блефароспазмом и светобоязнью, что указывает на развивающиеся воспалительные процессы. Изменение изучаемых показателей ЭИ и ИИ прямо коррелирует со сроками исследования и возрастом животных.

Экстенсивность заражения в Воронежской области в летние месяцы составила в июне – 29,8%, в июле – 36,1%, в августе – 26,3% (рисунок 1).

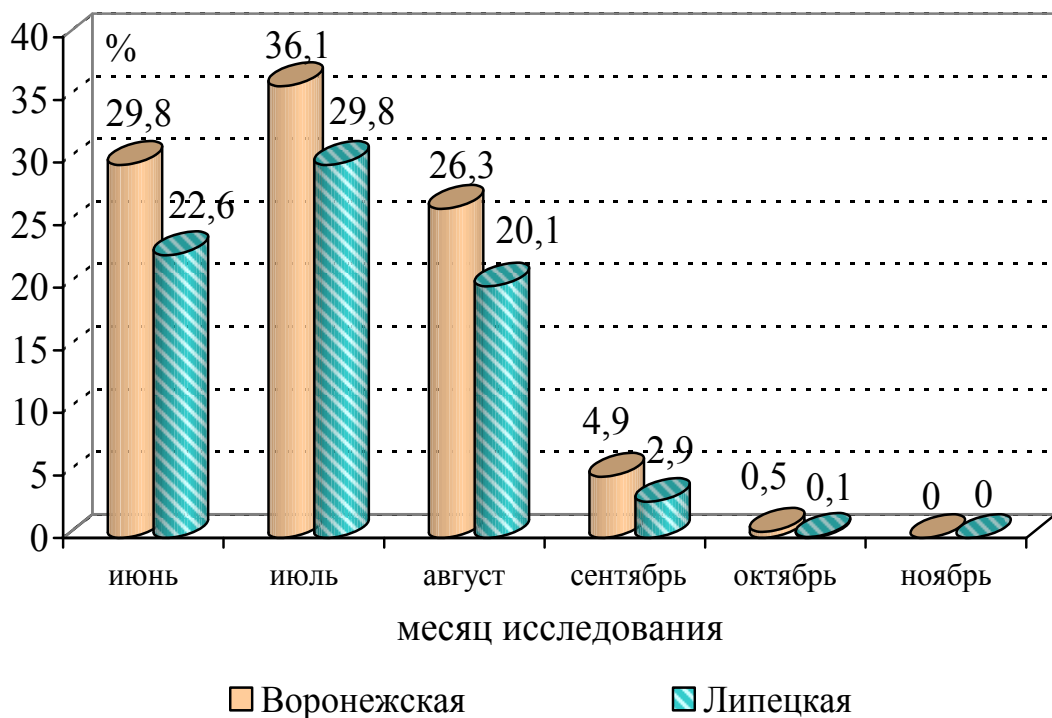


Рисунок 1 – Экстенсивность заражения телязиозом крупного рогатого скота в Воронежской и Липецкой областях

Осенью ЭИ значительно ниже, в сентябре не превышала 4,9%, в октябре – 0,5%. В ноябре личинки телязий в смывах из глаз не выявлены.

Зараженность телязиями животных в Липецкой области в летние месяцы установлена на уровне 22,6% в июне, 29,8% – в июле и 20,1% – в августе. Осенью наблюдается резкий спад телязиозной инвазии. В сентябре ЭИ не превышала 2,9%, в октябре один случай заболевания (0,1%), в ноябре личинки телязий в смывах из глаз не обнаружены.

Значительные колебания ЭИ и ИИ выявлены у животных разных возрастов (рисунок 2).

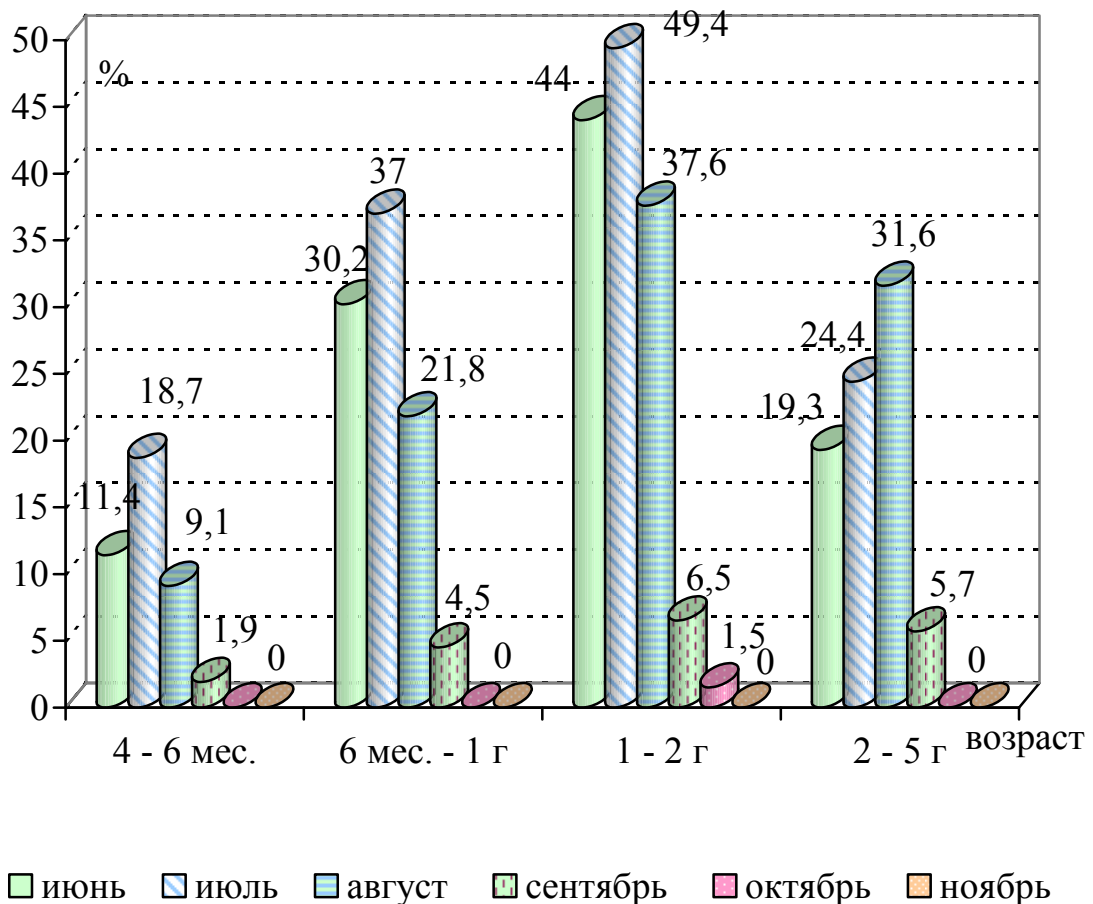


Рисунок 2 – Экстенсивность инвазии телязиоза крупного рогатого скота в Воронежской области

В Воронежской области в июне показатели экстенсивности инвазии у животных в возрасте 4-6 месяцев была на уровне 11,4%, интенсивность инвазии не превышала $3,9 \pm 0,4$ экз. личинок; от 6 месяцев до 1 года степень зараженности составляла 30,2% и $8,5 \pm 0,47$ экз. У более старших животных – от 1 года до 2 лет по-

казатели достигали 44% и $12,2 \pm 0,03$ экз., в возрасте 2 - 5 лет – 19,3% и $8,5 \pm 0,47$ экз. личинок.

Максимальная напряженность эпизоотического процесса приходилась на июль, когда исследуемые показатели достигали уровня 18,7% и $6,6 \pm 0,8$ экз. у животных 4 - 6-месячного возраста; 37% и $10,2 \pm 0,03$ экз. в возрасте от 6 до 12 месяцев; 24,4% и $11,3 \pm 0,05$ экз. у двух-пятилетних животных. Максимальные значения показателей были установлены на уровне 49,4% и $11,6 \pm 0,08$ экз. у молодняка от года до 2 лет (рисунок 3).

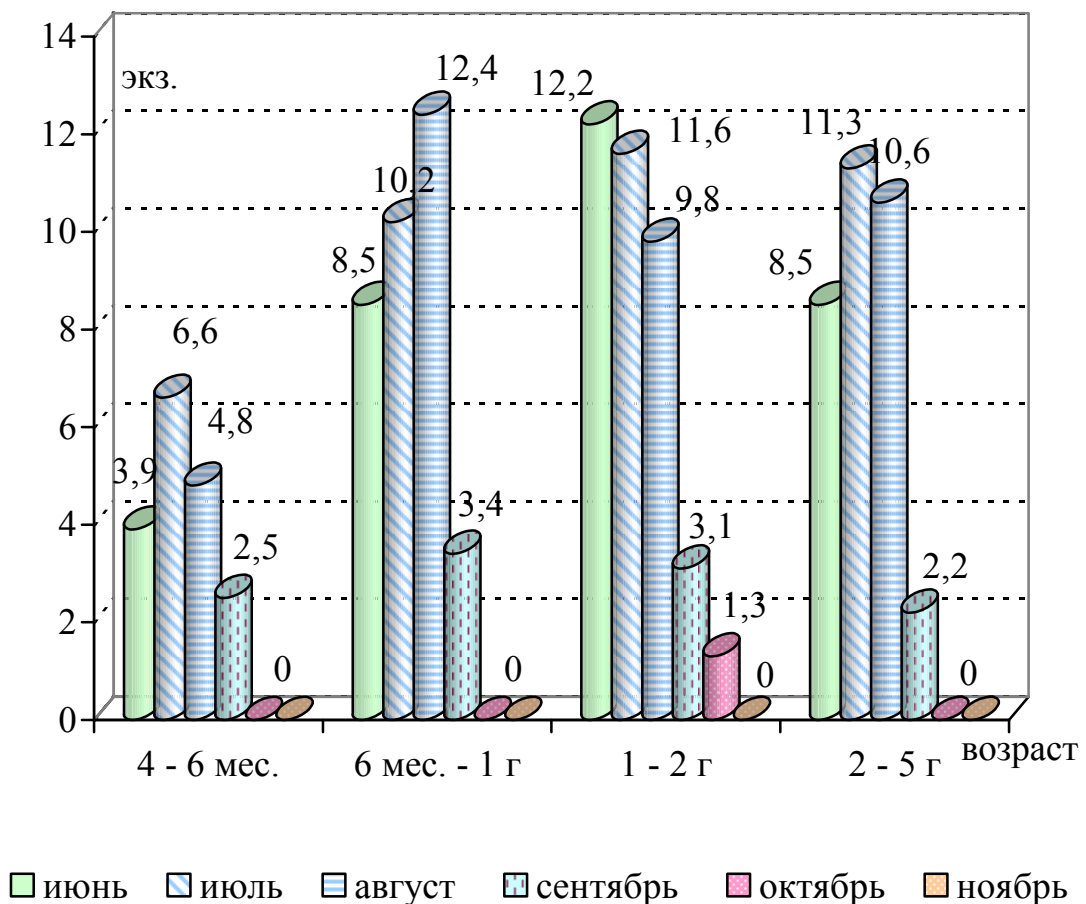


Рисунок 3 – Интенсивность инвазии телязиоза крупного рогатого скота в Воронежской области

Снижение напряженности эпизоотического процесса приходилось на третью декаду августа. У 4 - 6-месячных животных ЭИ и ИИ снижались до уровня 9,1 % и $4,8 \pm 0,03$ экз.; у 6 - 12-месячных показатели не превышали 21,8% и $12,4 \pm 0,05$ экз.; от года до 2 лет – 37,6% и $9,8 \pm 0,2$ экз. В старшей возрастной группе показатели находились в пределах 31,6% и $10,6 \pm 0,03$ экз.

В сентябре самая низкая зараженность установлена у телят от 4 до 6 месяцев с ЭИ – 1,9% и ИИ – $2,5 \pm 0,5$ экз. У животных от 6 месяцев до года и от года до двух лет ЭИ колебалась в пределах 4,5 и 6,5%, ИИ – $3,4 \pm 0,1$ и $3,1 \pm 0,2$ экз. Для животных 2 - 5 лет показатели были установлены на уровне 5,7% и $2,2 \pm 0,6$ экз.

В октябре мы выявили три случая заболевания у животных от года до 2 лет: ЭИ составила 1,5% при ИИ $1,3 \pm 0,3$ экз. С ноября во всех возрастных группах, при исследовании смывов личинки не обнаружены.

Проведенная идентификация выделенных личинок телязий позволила отнести их к виду *Thelazia rhodesi*.

Исследования, проведенные на территории Липецкой области, позволили установить первые случаи заболевания во второй декаде июня, когда ЭИ и ИИ у животных четырех-шести-месячного возраста составляли 10,3% и $2,8 \pm 0,01$ экз. (рисунок 4).

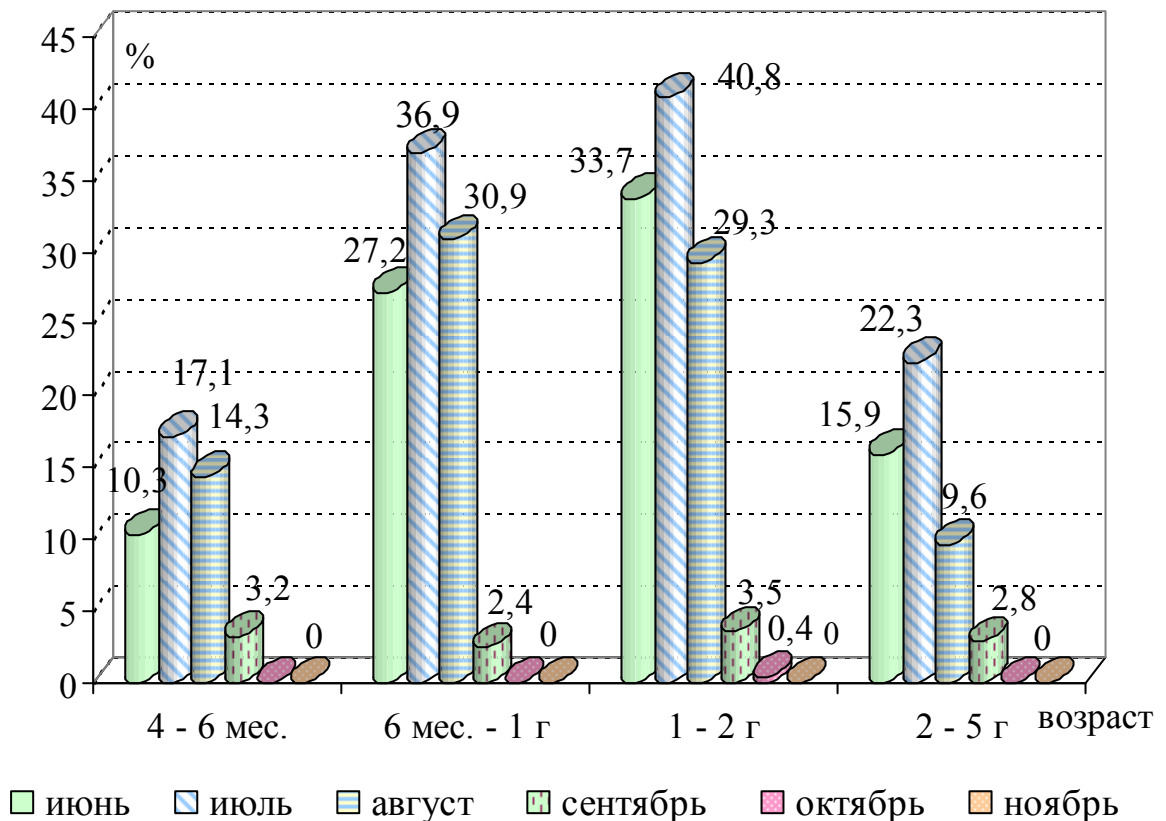


Рисунок 4 – Экстенсивность инвазии телязиоза крупного рогатого скота в Липецкой области

В более старших возрастных группах показатели были значительно выше и составили у шести-двенадцати-месячных животных 27,2% и $3,9 \pm 0,01$ экз.; от 12 месяцев до 2 лет и от 2 до 5 лет – соответственно 33,7% и 15,9% , $4,8 \pm 0,03$ и $4,7 \pm 0,01$ экз.

Максимальная напряженность эпизоотического процесса была зарегистрирована в июле, когда исследуемые показатели во всех возрастных группах были самыми высокими. У четырех-шести-месячных телят ЭИ и ИИ составляли 17,1% и $5,7 \pm 0,3$ экз.; у шести-двенадцати-месячных – 36,9% и $6,3 \pm 0,03$ экз.; от 12 месяцев до 2 лет – 40,8% и $8,7 \pm 0,02$ экз.; от 2 до 5 лет – 22,3% и $5,2 \pm 0,02$ экз. (рисунок 5).

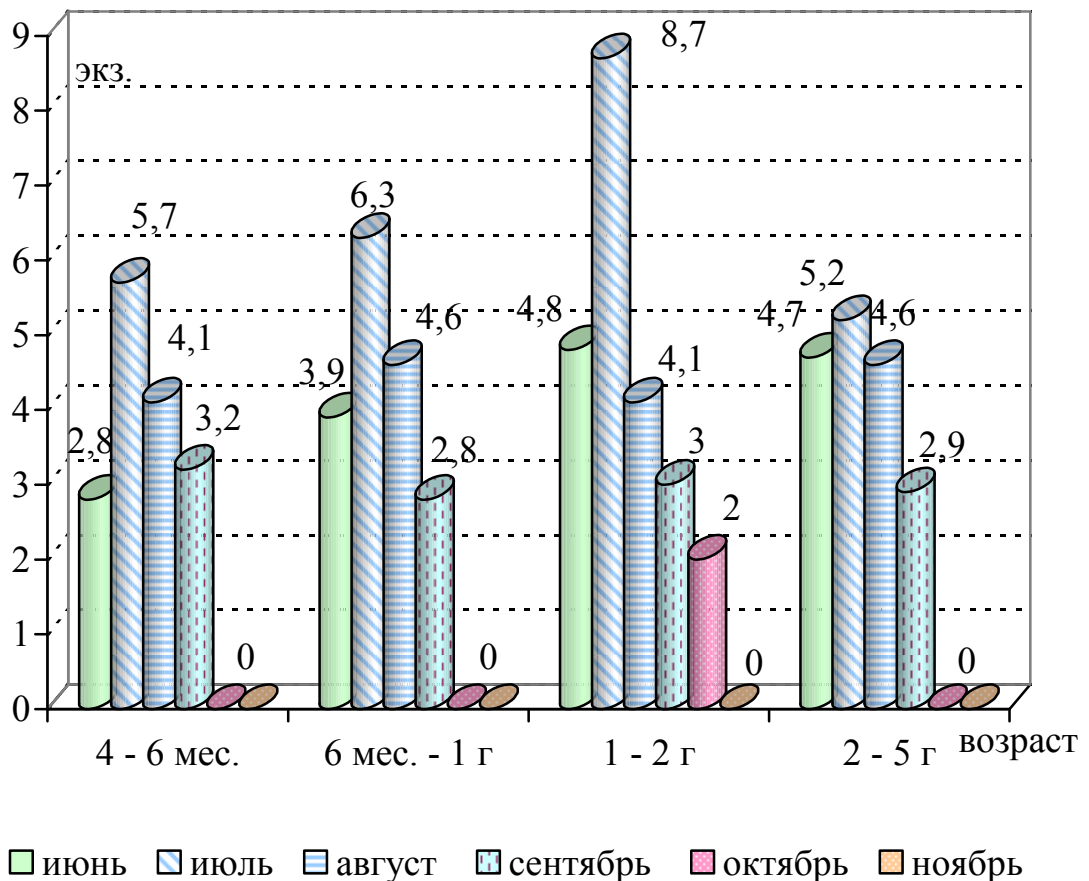


Рисунок 5 – Интенсивность инвазии телязиоза крупного рогатого скота в Липецкой области

С третьей декады августа установлено снижение напряженности эпизоотического процесса во всех возрастных группах. Так, у телят четырех-шестимесячного возраста ЭИ составила 14,3%, а ИИ – $4,1 \pm 0,02$ экз. В возрастной

группе 6-12 месяцев ЭИ снизилась до 30,9% , а ИИ – до $4,6 \pm 0,1$ экз. В старших возрастных группах (1-2 года и 2-5 лет) исследуемые показатели не превышали соответственно 29,3% – 9,6% и $4,1 \pm 0,01$ – $4,6 \pm 0,03$ экз.

В сентябре показатели были минимальными для всех групп животных. В группе от 4 до 6 месяцев показатели ЭИ и ИИ составили 3,2% и $3,3 \pm 0,3$ экз. У животных от 6 месяцев до года ЭИ на уровне 2,4%, ИИ – $2,8 \pm 0,4$ экз. В группах от года до 2 лет и от 2 до 5 лет ЭИ – соответственно 3,5 и 2,8%, при ИИ $3,0 \pm 0,01$ и $2,9 \pm 0,01$ экз.

В октябре мы выявили один случай заболевания, подтвержденный лабораторно, у животных от года до 2 лет ЭИ находилась на уровне 0,4% , ИИ – $2,0 \pm 0,01$ экз. С ноября во всех возрастных группах при исследовании смывов личинки не обнаружены.

Выделенные из глаз больных животных личинки нематод по морфологическим признакам относятся к виду *Thelazia rhodesi*.

Нами установлено, что на территории Воронежской и Липецкой областей в популяциях крупного рогатого скота активно функционирует открытая паразитарная система телязиоза, что иллюстрирует механизм передачи и циркуляции возбудителя в пределах территориальных, возрастных и временных границ с подъемами и спадами напряженности эпизоотического процесса.

2.3.2 Фармако-токсикологическая оценка препарата офтальмектин

2.3.2.1 Антимикробная активность офтальмектина

При проведении бактериологического исследования содержимого конъюнктивального мешка крупного рогатого скота, зараженного телязиозом в естественных условиях и с осложнением процесса бактериальной микрофлорой, установлено, что из конъюнктивального содержимого выделяются: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Минимальную бактериостатическую концентрацию (МБсК) офтальмектина определяли методом серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ); минимальную бактерицидную концентрацию (МБцК) – путем высева из пробирок с прозрачной средой на плотные питательные среды (МПА), не содержащие препарат. Содержание микробных клеток в одном мл среды составляло 500 тысяч.

Результаты проведенных исследований показали высокую антибактериальную активность офтальмектина *in vitro* против потенциальных возбудителей бактериального конъюнктивита (таблица 3). Диапазон МБсК для грамположительных бактерий составляет 1,56-6,25 мкг/мл. Наиболее высокую чувствительность к препарату проявляли *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus epidermidis*, МБсК которых составила 1,56-3,12 мкг/мл. В отношении музейных и полевых культур *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus cowan* бактериостатическая концентрация офтальмектина составила 3,12-6,25 мкг/мл. Самую высокую устойчивость к исследуемому препарату показала синегнойная палочка, для задержки роста которой необходимо увеличение концентрации до 100,0 мкг/мл. Бактерицидные свойства офтальмектина проявились при увеличении бактериостатической концентрации в два раза.

Таблица 3 – Антимикробная активность офтальмектина (мкг/мл)

Культура микроорганизмов	МБсК	МБцК
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	3,12	6,25
<i>Staphylococcus aureus</i> (n)	6,25	12,5
<i>Staphylococcus aureus</i> (n)	6,25	12,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n)	3,12	6,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (n)	1,56	3,12
<i>Staphylococcus cowan</i> -I-ЛСТСС-8530	6,25	12,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n)	1,56	3,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n)	100,0	200,0

Проведенные исследования позволили установить, что офтальмектин обладает высокой антимикробной активностью в отношении микроорганизмов, наиболее часто выделяемых при телязиозном конъюнктивите, осложненном бактериальной микрофлорой.

2.3.2.2 Нематодоцидная активность офтальмектина

Изучение параметров нематодоцидной активности офтальмектина в отношении телязий проведено в опыте *in vivo* на телятах, естественно инвазированных нематодами, при введении 4 различных композиций препарата с постоянным содержанием азитромицина (10 мг/г препарата) и различной концентрацией в них ивермектина (мг/г препарата): композиция 1 – 1,5; композиция 2 – 2,0; композиция 3 – 2,5; композиция 4 – 3,0 (таблица 4).

Исследование смывов с конъюнктивальной полости глаз проводили трехкратно: до введения композиций препарата, а также на 3-й и 5-й день их применения.

Таблица 4 – Нематодоцидная активность офтальмектина

Группы	ЭИ, %		ИИ, экз.		ЭЭ, %	ИЭ, %
	до введения	после введения	до введения	после введения		
<i>3-й день применения</i>						
Композиция 1	100	66,7	8,5±0,3	5,3±0,4*	33,3	37,6
Композиция 2	100	50,0	9,1±0,4	4,1±0,2**	50	54,9
Композиция 3	100	33,3	8,8±1,1	2,2±0,1**	66,7	75
Композиция 4	100	33,3	9,4±0,3	1,6±0,2**	66,7	83,1
<i>5-й день применения</i>						
Композиция 1	100	33,3	8,5±0,3	3,4±0,1**	66,7	69
Композиция 2	100	16,7	9,1±0,4	1,8±0,6**	83,3	80,2
Композиция 3	100	0	8,8±1,1	0	100	100
Композиция 4	100	0	9,4±0,3	0	100	100

* - $P < 0,0001$

** - $P < 0,00001$

До введения испытуемых композиций ЭИ составляла 100%, ИИ в опытных группах колебалась от $8,5 \pm 0,3$ до $9,4 \pm 0,3$ экз. На 3-й день применения композиций препарата показатели ЭИ снизились во всех группах и составили при введении 1-й и 2-й композиции 66,7% и 50%, ИИ - $5,3 \pm 0,4$ и $4,1 \pm 0,2$ экз., 3-й и 4-й композиции – 33,3%, ИИ $2,2 \pm 0,1$ и $1,6 \pm 0,2$ экз. Самая высокая ЭЭ отмечена после использования композиций 3 и 4 – 66,7%.

На 5-й день введения ЭИ в группах животных при использовании 1-й и 2-й композиции препарата составила соответственно 33,3% и 16,7 %, при ИИ $3,4 \pm 0,1$ и $1,8 \pm 0,6$ экз. ЭЭ при применении этих же композиций установлена на уровне 66,7 % и 83,3%, при ИЭ 69 и 80,2%. Применение 3-й и 4-й композиции препарата позволило достичь 100% эффективности при лечении телязиоза крупного рогатого скота.

При достижении одинакового эффекта 3-й и 4-й композиций экономически целесообразно использовать композицию 3, с концентрацией ивермектина 2,5 мг/г препарата.

2.3.2.3 Оценка острой токсичности офтальмектина

Для оценки острой токсичности офтальмектина проведены 2 серии опытов. Изначально острая токсичность препарата испытана при однократном пероральном способе введения на белых мышах. Офтальмектин вводили внутрижелудочно в интервале доз от 5000,0 до 23 000,0 мг/кг массы тела. Препарат вводили через зонд в желудок мышам по 0,6 мл (предельно допустимый объем для введения перорально). До общего объема растворяемый препарат доводили путем добавления 1% раствора крахмала.

В результате установлено, что однократное внутрижелудочное введение препарата в дозе 5000,0 мг/кг не приводило к возникновению клинических признаков токсикоза у белых мышей, и все животные остались живы. Последующее увеличение дозы приводило к летальному исходу. Латентный период отравления составлял 15 - 90 минут и зависел от дозировки испытуемого препарата. Леталь-

ный исход наблюдали преимущественно на протяжении 24 ч, а при применении высоких доз животные погибали через 2 – 3 часа.

На основании результатов первичных токсикометрических исследований были получены следующие данные для исчисления величины LD₅₀ офтальмектина (таблица 5) при введении в желудок белым мышам.

Данные исследований позволили установить параметры острой токсичности офтальмектина при внутрижелудочном введении (таблица 6).

Таблица 5 – Данные для исчисления LD₅₀ офтальмектина при внутрижелудочном введении белым мышам

Группы лабораторных животных	Доза препарата, мг/кг	Количество животных		% гибели	Соответствующие пробиты
		выживших	павших		
1	5000,0	10	0	0	3,04
2	8000,0	9	1	10,0	3,72
3	11000,0	8	2	20,0	4,16
4	14000,0	5	5	50,0	5,00
5	17000,0	3	7	70,0	5,52
6	20000,0	2	8	80,0	5,84
7	23000,0	0	10	100,0	6,96

Таблица 6 – Параметры острой токсичности офтальмектина для белых мышей (мг/кг) при однократном внутрижелудочном введении

Вид животных	Параметры токсичности					SLD ₅₀
	МПД	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₁₀₀	
Белые мыши	5000,0	9408,9	14661,6 (12600÷16700)	20091,8	22762,5	±2016,8

Клинические признаки острого отравления у белых мышей сопровождались коротким сроком возбуждения с усилением двигательной активности. Затем следовал период возбуждения с развитием резковыраженного угнетения, наступало состояние глубокого сна, переходящее в кому. Животные переставали реагиро-

вать на световой и тактильный раздражители, отказывались от корма. Непосредственно перед гибелью отмечали тахикардию и учащенное дыхание, которое зачастую становилось поверхностным, прерывистым. Наблюдала синюшность кожных покровов и слизистых оболочек. Наступала смерть в состоянии глубокого угнетения.

Острое отравление белых мышей при патологоанатомическом исследовании характеризовалось гемодинамическими расстройствами, повсеместным застоем венозной крови в подкожной клетчатке и внутренних органах. Желудок при вскрытии пуст, слизистая гиперемирована, в подслизистой его дна отмечены мелкие, едва заметные, кровоизлияния. В тонком отделе кишечника слизистая оболочка гиперемирована, имеются мелкоточечные кровоизлияния. Просвет тонкого отдела кишечника заполнен большим количеством слизи, но лишь у отдельных животных. Печень, почки полнокровны, неравномерно окрашены с фиолетовым оттенком, отмечено незначительное увеличение. У большинства павших животных легкие отечны и гиперемированы. Сердце увеличено, стенки истончены, предсердия заполнены кровью темно-вишневого цвета. Под эпикардом обнаружены множественные точечные кровоизлияния, особенно в области ушек.

Во второй серии опытов изучение параметров острой токсичности офтальмектина проведено на белых крысах-самцах линии Wistar при накожном применении. Были испытаны следующие дозы: 0,05; 0,1; 0,15; 0,2; 0,25 и 0,5 г/см².

Установлено, что гелевая основа препарата (таблица 7) и офтальмектин (таблица 8) не оказывают общетоксического действия и не приводят к летальным исходам.

Крысы за все время наблюдения (14 суток) сохраняли нормальную координацию движений, болевую чувствительность и адекватные реакции на внешние стимулы. Не было отмечено расстройств дефекации, мочеиспускания, других вегетативных симптомов и признаков нейротоксичности. В течение всего опыта общее состояние и поведение животных не различалось у опытных и контрольных групп.

Динамика увеличения массы тела животных во всех группах соответствовала нормам для данного вида. Из данных рисунка 6 видно, что на второй день опыта отмечалось незначительное уменьшение массы тела у крыс всех групп, в том числе и контрольной, по-видимому, вызванное стрессом, связанным с манипуляционными воздействиями на животных. Анализ данных не выявил каких-либо достоверно значимых различий в динамике массы тела между группами.

Таблица 7 – Проявление общего действия при накожном применении гелевой основы у крыс в остром опыте

Дозы, г/см ² (мг/кг)	Число крыс, гол.	Реакция животных
0,05 (3404,3)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,10 (6808,5)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,15 (10212,8)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,20 (13617,0)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,25 (17021,3)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,50 (34042,6)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.

Морфометрическое изучение внутренних органов (печень, легкие и т.д.) установило отсутствие нарушений в их структурной организации.

При накожном нанесении офтальмектина во всех испытанных дозах не отмечалось образования инфильтратов, признаков гиперемии, эрозий или некрозов, которые могут свидетельствовать о раздражающем действии препарата на кожу и подкожную клетчатку в месте нанесения.

Значение ЛД₅₀ офтальмектина для белых крыс при накожном нанесении препарата находится выше 34,0 г/кг, что более чем в 34 раза выше максимальной суточной дозы для КРС (по 0,5 г в каждый глаз на животное).

Таблица 8 – Проявление общего действия при накожном применении офтальмектина у крыс в остром опыте

Дозы, г/см ² (мг/кг)	Число крыс, гол.	Реакция животных
0,05 (3404,3)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,10 (6808,5)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,15 (10212,8)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,20 (13617,0)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,25 (17021,3)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.
0,50 (34042,6)	7	Видимая реакция на нанесение препарата отсутствует, в дальнейшем отклонений в поведении и состоянии животных не отмечается. Гибели животных нет.

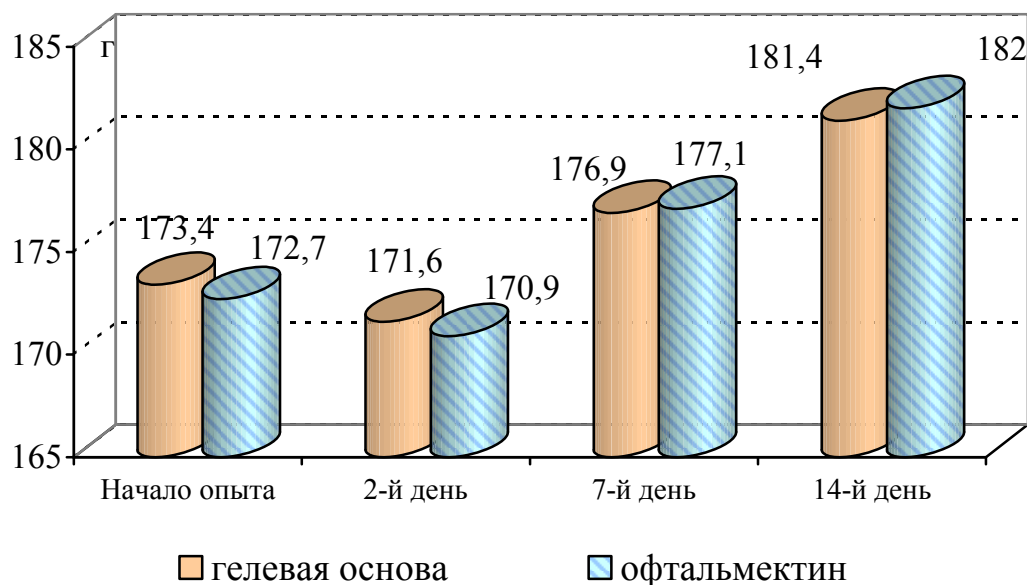


Рисунок 6 – Динамика массы тела крыс после однократного нанесения на кожу офтальмектина

Таким образом, офтальмектин по степени токсичности относится к IV классу опасности - вещества малоопасные [ГОСТ 12.1.007-76].

При изучении безвредности (переносимости) офтальмектина на телятах

установлено, что внесение препарата в дозы: 0,5 г в полость конъюнктивального мешка глаза однократно (терапевтическая доза), 0,5 г в полость конъюнктивального мешка каждого глаза однократно (двукратная терапевтическая доза), по 1,0 г в каждый глаз однократно (четырёхкратная терапевтическая доза) отрицательно не сказывается на поведении и аппетите, клиническом статусе животных. На протяжении всего исследования частота пульса, количество дыхательных движений, сердечных толчков, сокращения рубца находились в пределах физиологической нормы.

Однократное применение препарата в изученных дозах не приводило к изменениям в морфологических и биохимических показателях крови телят (таблицы 9 и 10).

Таблица 9 – Морфологические показатели крови телят при однократном применении офтальмектина

Показатели	Контроль	Дозы офтальмектина, г/гол.		
		0,5	1,0	2,0
Эритроциты, $10^{12}/л$	6,9±0,33	7,35±0,39	7,67±0,32	7,10±0,35
Лейкоциты, $10^9/л$	9,29±0,26	9,68±0,21	9,53±0,14	9,16±0,17
Гемоглобин, г/л	114,9±3,60	106,37±3,13	112,95±3,10	113,77±4,65
Нейтрофилы, %				
палочкоядерные	7,5±0,43	7,5±0,56	7,5±0,43	7,27±0,48
сегментоядерные	27,0±0,97	26,5±2,19	25,3±1,82	26,7±1,58
Эозинофилы, %	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01	1,0±0,01
Базофилы, %	0,17±0,17	0,30±0,21	0,17±0,17	0,33±0,21
Моноциты, %	1,33±0,33	1,00±0,37	0,83±0,31	1,00±0,37
Лимфоциты, %	63,0±1,0	63,7±1,0	65,2±2,13	63,7±2,03

В результате установлено, что офтальмектин при введении однократно в полость конъюнктивального мешка глаза телят в терапевтической дозе 0,5 г и в четыре раза ее превышающей (введении препарата в полость конъюнктивального мешка каждого глаза в дозе 1,0 г) не влияет на состояние животных и хорошо ими переносится.

Таблица 10 – Биохимические показатели крови телят при однократном применении офтальмектина

Показатели	Контроль	Дозы офтальмектина, г/гол.		
		0,5	1,0	2,0
Общий белок, г/л	63,7±2,03	62,8±1,38	62,7±1,72	63,0±0,34
Мочевина, мМ/л	3,78±0,17	3,12±0,12	3,24±0,11	3,85±0,28
Глюкоза, мМ/л	3,33±0,22	3,50±0,21	3,42±0,17	3,32±0,22
Общие липиды, г/л	3,13±0,18	3,08±0,08	2,79±0,12	3,00±0,14
Холестерин, мМ/л	2,00±0,19	2,48±0,17	2,29±0,12	2,29±0,21
АсАТ, Е /л	66,8±4,73	65,5±8,54	59,5±2,73	65,0±3,27
АлАТ, Е /л	33,5±5,65	33,5±6,51	32,8±9,01	26,8±2,81
ЩФ, Е/л	35,8±3,67	36,6±5,39	34,0±7,14	28,9±3,92
Креатинин, мкМ/л	70,7±8,00	82,0±10,3	82,3±13,1	74,7±10,6
Билирубин, мкМ/л	1,21±0,48	1,12±0,61	0,84±0,55	1,18±0,61
Фосфор, мМ/л	2,08±0,08	2,10±0,13	1,87±0,05	1,98±0,10
Кальций, мМ/л	2,62±0,06	2,53±0,07	2,55±0,07	2,47±0,12
Магний, мМ/л	1,10±0,01	1,06±0,01	1,10±0,02	1,08±0,01

2.3.2.4 Подострая токсичность офтальмектина на грызунах

Изучение подострой токсичности проведено на крысах обоего пола линии Wistar путем кожного нанесения препарата 1 раз в 24 ч в течение 2 недель, в следующих дозах: 5,0 г/кг, что соответствует 0,059 г/см² (доза в 5 раз выше суточной дозы в оба глаза теленка); 30,0 г/кг, что соответствует 0,36 г/см² (доза в 30 раз выше суточной дозы в оба глаза теленка) и 0,36 г/см² гелевой основы крысам контрольной группы (соответствует максимальной дозе препарата в данном опыте). Третью дозу (терапевтическую для теленка) не применяли, так как двух больших доз достаточно для характеристики безопасности препарата.

Полученные данные указывают, что многократное кожное применение офтальмектина во всех испытанных дозах не вызывает значимых изменений в клиническом состоянии белых крыс. Поведенческие реакции, поедание корма и потребление воды, частота дыхания у всех животных опытных групп оставались в

пределах нормы и не отличались от контроля. За период наблюдения у крыс, находящихся в опыте, не было выявлено расстройств пищеварения и мочеотделения. Случаев летального исхода среди животных в ходе опыта не было. Животные охотно поедали корм, равномерно прибавляли в весе. Достоверных различий по данному показателю в ходе опыта не было отмечено. Не выявлено зависимости от уровня дозирования и пола животных (таблицы 11 и 12).

Таблица 11 – Динамика прироста массы тела белых крыс-самок после многократного кожного применения офтальмектина

Группа животных, доза, г/кг	Масса животного, г				
	исходная	4 дня	8 дней	12 дней	15 дней
Контроль	175,8±4,27	<u>180,8±3,21</u> +2,84	<u>184,4±3,56</u> +4,89	<u>188,9±2,98</u> +7,45	<u>192,0±3,15</u> +9,22
5,0	172,8±2,91	<u>177,9±3,49</u> +2,95	<u>181,1±2,95</u> +4,80	<u>185,3±3,11</u> +7,23	<u>188,9±2,89</u> +9,32
30,0	170,0±3,90	<u>174,8±3,01</u> +2,82	<u>178,5±2,79</u> +5,00	<u>182,8±2,71</u> +7,53	<u>186,9±3,17</u> +9,94

Примечание: в знаменателе – % к исходной массе

Таблица 12 – Динамика прироста массы тела белых крыс-самцов после многократного кожного применения офтальмектина

Группа животных, доза, г/кг	Масса животного, г				
	исходная	4 дня	8 дней	12 дней	15 дней
Контроль	176,0±1,89	<u>180,3±1,91</u> +2,44	<u>185,4±2,07</u> +5,34	<u>190,6±2,34</u> +8,30	<u>194,4±3,60</u> +10,5
5,0	176,0±2,11	<u>181,0±2,45</u> +2,84	<u>186,3±3,11</u> +5,85	<u>190,1±2,75</u> +8,01	<u>193,6±3,08</u> +10,0
30,0	177,2±1,91	<u>182,5±2,05</u> +2,99	<u>187,5±2,19</u> +5,81	<u>192,0±2,75</u> +8,35	<u>194,9±3,14</u> +9,99

Примечание: в знаменателе - % к исходной массе

Данные измерения ректальной температуры крыс с помощью электрического медицинского термометра ТПЭМ-1 (допустимая основная погрешность от диапазона измеряемых температур ± 1%) подтверждают отсутствие разницы показателей температуры у животных всех групп (рисунок 7).

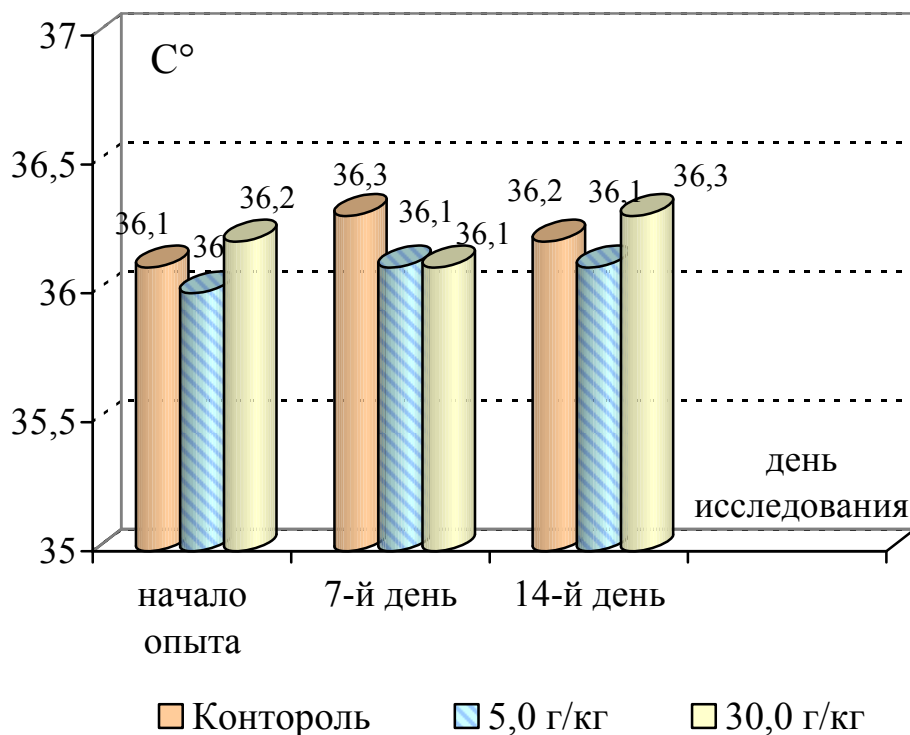


Рисунок 7 – Влияние препарата офтальмектин на ректальную температуру крыс

При оценке влияния исследуемого препарата офтальмектин на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) отмечено, что во время кожного нанесения испытуемого препарата крысы сохраняли двигательную активность, сопоставимую с активностью у контрольных животных. Подопытные крысы адекватно реагировали на внешние раздражители.

В таблицах 13 и 14 приведены данные по влиянию препарата на структуру поведения крыс в тесте «открытое поле».

Через сутки после последнего нанесения испытуемого препарата в изученных дозах у опытных крыс, как самок, так и самцов, достоверно не изменялись поведенческие реакции, такие как вертикальная двигательная активность (стойка без опоры и стойка с опорой), горизонтальная двигательная активность (число пересеченных квадратов), «норки», выход в центр, груминг и дефекации, по сравнению с животными контроля.

Таблица 13 – Поведенческие реакции крыс-самок в тесте «открытое поле» после многократного накожного нанесения офтальмектина

Показатели		Группы животных, доза, г/кг		
		<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>
Время выхода из центра, сек.		6,71±0,78	6,64±0,89	7,02±1,03
Горизонтальная активность		59,3±5,16	60,9±4,97	58,5±3,94
Вертикальная активность	стойка без опоры	8,17±0,61	7,87±0,69	7,92±0,98
	стойка с опорой	6,51±0,56	6,29±0,71	6,71±0,90
Груминг		1,26±0,24	1,35±0,42	1,19±0,28
Количество болюсов		0	0	0
Количество заходов в центр		2,21±0,33	2,00±0,40	2,47±0,37
«Норки»		3,67±0,74	4,00±0,33	3,91±0,76

Таблица 14 – Поведенческие реакции крыс-самцов в тесте «открытое поле» после многократного накожного нанесения офтальмектина

Показатели		Группы животных, доза, г/кг		
		<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>
Время выхода из центра, сек.		11,0±1,38	10,3±0,92	11,9±1,04
Горизонтальная активность		36,7±1,18	39,3±0,98	37,9±1,32
Вертикальная активность	стойка без опоры	5,00±0,41	4,56±0,63	5,10±0,59
	стойка с опорой	3,45±0,24	3,91±0,44	3,67±0,50
Груминг		1,09±0,31	1,54±0,51	1,39±0,33
Количество болюсов		1,97±0,41	1,80±0,40	2,05±0,60
Количество заходов в центр		1,20±0,42	1,40±0,52	1,30±0,45
«Норки»		1,93±0,29	2,14±0,56	1,87±0,41

Таким образом, по совокупности результатов внешних наблюдений и постановки теста «открытое поле» можно прийти к выводу, что офтальмектин не оказывает негативного воздействия на функциональное состояние центральной нервной системы у подопытных крыс.

Результаты гематологического анализа периферической крови крыс после курса многократного накожного применения препарата офтальмектин показали, что количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкограмма в испытуемом диапазоне доз (независимо, самки или самцы) существенно не изменялись и колебались в

пределах контрольных величин (таблицы 15 и 16). Все незначительные изменения, обнаруженные в гематологической картине крови крыс, получавших офтальмектин, соответствовали физиологическим нормам для данного вида животных.

Таблица 15 – Влияние препарата офтальмектин на гематологические показатели крови у белых крыс-самок

Показатели		Группы животных, доза, г/кг			
		<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>	
Эритроциты, $10^{12}/л$		8,04±0,17	7,68±0,26	7,56±0,13	
Средний объем эритроцита (MCV), $мкм^3$		53,8±0,80	54,0±0,60	53,9±0,44	
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг		18,9±0,38	18,6±0,40	19,8±0,24	
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл		35,2±0,25	34,1±0,62	36,8±0,24	
Гемоглобин, г/л		131,0±2,25	129,1±5,14	129,5±1,82	
Гематокрит, %		43,2±0,58	41,4±1,43	40,6±0,55	
Тромбоциты, $10^9/л$		660,0±13,7	659,0±23,0	598,0±25,0	
Лейкоциты, $10^9/л$		7,38±0,25	6,80±0,24	7,10±0,34	
Лейкограмма	Нейтрофилы, %	юные	0	0	0
		палочк.	0,30±0,02	0,30±0,01	0,20±0,02
		сегмент.	15,9±1,66	14,3±0,66	15,5±1,45
	Базофилы, %		0	0	0
	Эозинофилы, %		2,30±0,28	2,50±0,30	2,50±0,30
	Моноциты, %		2,30±0,30	2,30±0,30	2,50±0,40
	Лимфоциты, %		79,2±1,77	80,6±1,49	79,3±1,54

Следует подчеркнуть, что офтальмектин в дозе 30,0 г/кг, существенно превышающей условно-терапевтическую, не оказывал влияния на содержание эозинофилов, что может служить косвенным доказательством отсутствия его аллергизирующего действия.

Таблица 16 – Влияние препарата офтальмектин на гематологические показатели крови у белых крыс-самцов

Показатели		Группы животных, доза, г/кг			
		Контроль	5,0	30,0	
Эритроциты, $10^{12}/л$		7,63±0,21	7,50±0,39	7,70±0,45	
Средний объем эритроцита (MCV), $мкм^3$		51,9±1,08	54,3±0,46	52,8±0,67	
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), пг		16,7±0,30	17,2±0,55	16,8±0,41	
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), г/дл		31,6±0,42	31,7±0,51	31,8±0,36	
Гемоглобин, г/л		125,0±1,39	129,1±5,14	129,5±1,82	
Гематокрит, %		39,6±0,43	40,7±0,76	40,7±0,35	
Тромбоциты, $10^9/л$		596,0±17,0	626,0±25,0	574,0±36,0	
Лейкоциты, $10^9/л$		7,30±0,20	7,12±0,31	6,90±0,27	
Лейкограмма	Нейтрофилы, %	юные	0	0	0
		палочк.	0,60±0,10	0,40±0,10	0,40±0,10
		сегмент.	14,6±0,80	14,1±1,00	13,6±1,15
	Базофилы, %		0	0	0
	Эозинофилы, %		2,40±0,30	3,10±0,50	2,40±0,20
	Моноциты, %		2,80±0,30	2,90±0,60	2,90±0,30
	Лимфоциты, %		79,6±1,00	79,5±2,09	80,7±1,10

Как видно из данных биохимических показателей крови, у животных обоих полов опытных групп не отмечено достоверных и значимых изменений при сопоставлении с аналогичными показателями у контрольных животных (таблицы 17 и 18). Половых различий также не наблюдалось.

Не выявлено патологических сдвигов в значениях показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию печени – концентрации общего белка и альбумина. Уровень ферментемии обеих аминотрансфераз претерпевал незначительные колебания в диапазоне, принимаемом за условную норму для данного вида животных, что подтверждает отсутствие активации процессов цитолиза. Таким образом, можно прийти к выводу, что препарат офтальмектин в испытываемом

диапазоне доз не оказывает отрицательного воздействия на функциональное состояние печени.

Таблица 17 – Биохимические показатели крови у белых крыс-самок после многократного кожного применения офтальмектина

Показатели		Группы животных, доза, г/кг			
		<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>	
Общий белок, г/л		61,5±1,10	58,3±1,89	58,4±1,23	
Белковые фракции, г/л	альбумины	36,7±1,03	35,3±2,25	34,9±1,24	
	глобулины	- α	8,89±0,22	7,26±0,12	8,30±0,32
		- β	7,25±0,33	7,11±0,45	7,46±0,16
		- γ	8,66±0,83	8,63±0,67	7,74±0,46
АсАТ, Е/л		126,6±14,9	120,0±10,0	117,1±10,2	
АлАТ, Е/л		34,1±2,73	39,3±1,75	35,4±2,99	
ЩФ, Е/л		85,5±4,24	94,0±6,12	87,6±5,64	
Гамма ГТ, Е/л		1,19±0,21	1,08±0,34	1,10±0,52	
Мочевина, мм/л		7,55±0,42	7,34±0,28	6,73±0,50	
Креатинин, мкМ/л		33,1±1,39	30,5±1,07	29,3±1,92	
Холестерин, мм/л		2,65±0,07	2,53±0,12	2,42±0,09	
Общие липиды, г/л		1,79±0,05	1,85±0,10	1,78±0,06	
Глюкоза, мм/л		4,25±0,28	4,50±0,16	4,55±0,29	
Фосфор неорг., мм/л		1,98±0,09	1,91±0,06	1,92±0,14	
Кальций, мм/л		2,71±0,14	2,89±0,10	2,94±0,28	

При изучении клинических анализов мочи, проведенных после многократного нанесения препарата на кожу белых крыс, статистически значимых отличий между показателями животных контрольной и подопытных групп не зафиксировано (таблицы 19 и 20).

Таблица 18 – Биохимические показатели крови у белых крыс-самцов после многократного кожного применения офтальмектина

Показатели		Группы животных, доза, г/кг			
		Контроль	5,0	30,0	
Общий белок, г/л		58,4±2,13	57,0±1,64	58,0±2,46	
Белковые фракции, г/л	альбумины	37,9±2,18	36,1±1,09	36,7±1,71	
	глобулины	- α	5,83±0,96	6,30±1,42	6,92±0,88
		- β	7,15±0,81	6,82±0,77	6,54±0,67
		- γ	7,52±0,39	7,78±0,60	7,84±0,52
АсАТ, Е/л		139,8±9,81	127,5±11,3	132,4±8,09	
АлАТ, Е/л		44,1±5,97	40,4±3,97	46,0±2,17	
ЩФ, Е/л		104,8±11,0	110,9±7,92	102,6±8,05	
Гамма ГТ, Е/л		1,57±0,19	1,38±0,40	1,49±0,28	
Мочевина, мм/л		6,83±0,47	6,49±0,56	6,70±0,30	
Креатинин, мкМ/л		36,2±1,19	34,9±2,20	37,0±1,56	
Холестерин, мм/л		2,38±0,20	2,36±0,19	2,41±0,09	
Общие липиды, г/л		2,16±0,08	2,08±0,06	2,11±0,11	
Глюкоза, мм/л		4,39±0,31	4,45±0,40	4,33±0,30	
Фосфор неорг., мм/л		2,01±0,10	2,00±0,14	1,97±0,11	
Кальций, мм/л		2,45±0,12	2,54±0,10	2,39±0,19	

Значение рН мочи у всех животных оставалось в диапазоне 6,0 – 7,0.

Белок в моче у животных, получавших офтальмектин, также, как и у контрольных особей, не обнаруживался.

Содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови у подопытных крыс после длительного (14 дней) нанесения исследуемого препарата в двух изученных дозах не изменялось по сравнению с контрольными величинами.

Данные некропсии крыс обобщены для всех групп исследованных животных, так как по результатам макроскопического исследования изучаемых органов отличий между группами не выявлено.

Таблица 19 – Клинические показатели мочи у белых крыс-самок после многократного кожного нанесения офтальмектина

Показатели	Группы животных, доза, г/кг		
	<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>
Лейкоциты, лейк/мкл	neg	neg	neg
Кровь, эрит/мкл	0	0	0
Гемоглобин, эрит/мкл	0	0	0
Кетоновые тела, мМ/л	0	0	0
Белок, г/л	0	0	0
Нитриты, мкМ/л	neg	neg	neg
Билирубин, мкМ/л	0	0	0
Уробилиноген, мкМ/л	3,5±0,001	3,5±0,001	3,5±0,001
Глюкоза, мМ/л	0	0	0
pH	6,2±0,20	6,1±0,20	6,3±0,30
Уд.вес	1,037±0,002	1,038±0,003	1,038±0,004

Таблица 20 – Клинические показатели мочи у белых крыс-самцов после многократного кожного нанесения офтальмектина

Показатели	Группы животных, доза, г/кг		
	<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>
Лейкоциты, лейк/мкл	neg	neg	neg
Кровь, эрит/мкл	0	0	0
Гемоглобин, эрит/мкл	0	0	0
Кетоновые тела, мМ/л	0	0	0
Белок, г/л	0	0	0
Нитриты, мкМ/л	neg	neg	neg
Билирубин, мкМ/л	0	0	0
Уробилиноген, мкМ/л	3,5±0,001	3,5±0,001	3,5±0,001
Глюкоза, мМ/л	0	0	0
pH	6,4±0,20	6,3±0,30	6,3±0,20
Уд.вес	1,042±0,004	1,038±0,005	1,039±0,005

Все крысы имели правильное телосложение. При внешнем осмотре выделений из естественных отверстий не обнаружено. Шерсть блестящая, опрятная на

вид, очагов облысения не установлено. Зубы сохранены. Видимые слизистые оболочки бледно окрашены, блестящие. При пальпации молочных желез уплотнения отсутствовали, выделений из сосков нет. Половые органы самцов правильного развития. Деформации или отека конечностей не было.

Кожный покров в месте нанесения офтальмектина и гелевой основы изменений не представлял. Инфильтратов, раздражения или некроза тканей не наблюдалось. Кожа обычной окраски, без признаков раздражения.

При вскрытии грудной и брюшной полостей отмечалось анатомически правильное расположение внутренних органов.

Внешний вид и состояние органов имели одинаковую картину у животных всех групп. Серозные оболочки полостей имели ярко-розовый цвет, гладкую и блестящую поверхность.

Величина и форма сердца не претерпели изменений. Сердце не увеличено, перикард и эпикард гладкие, блестящие. Миокард умеренно плотный, ярко-красного цвета. Клапаны сердца тонкие, гладкие, блестящие. Диаметр аорты не изменен. Сердечная мышца имеет однородную коричневатую окраску, на ощупь умеренной плотности.

Легкие без патологических изменений, определялось нормальное доленое строение, заполнены воздухом, уплотнений при пальпации не обнаружено, бледно-розовой окраски. Просвет трахеи и крупных бронхов не изменен, слизистая оболочка блестящая, гладкая, бледного цвета.

Печень не увеличена, капсула гладкая, блестящая, темно-красного окраса, на срезе полнокровная, умеренно плотная.

Селезенка удлинённой формы, темно-вишневого цвета, на ощупь умеренной плотности. Поверхность органа гладкая, капсула тонкая. При разрезе отчетливо видны фолликулы серого цвета на темно-красном фоне.

Тимус в форме треугольника, беловатого цвета, умеренно плотной консистенции, стандартных размеров.

Величина и форма почек не изменены, расположены симметрично. Поверхность коричневого цвета, гладкая, фиброзная капсула тонкая, блестящая, легко

снималась, корковое и мозговое вещество четко различимы на разрезе. Консистенция органа – умеренно плотная.

Надпочечники округлые, бледно-желтого окраса, с гладкой поверхностью, упругие. На разрезе четко различимо темноокрашенное мозговое вещество.

Слизистая пищевода блестящая, гладкая, бледного цвета. Желудок стандартной величины и формы, заполнен пищевым содержимым. Слизистая оболочка безжелезистой части желудка складчатая, розовая, блестящая. Слизистая оболочка тонкого кишечника бледно-розового цвета, блестящая, гладкая. Слизистая оболочка толстой кишки сероватого цвета, блестящая, гладкая.

Семенники продолговатой формы, бледно-серого цвета, тестоватой консистенции. В большинстве канальцев присутствуют все стадии сперматогенеза.

Тело матки стандартной величины и формы, обычной плотности. Рога матки тонкие, слизистая – блестящая, бледная. Яичники темно-красного цвета, с шероховатой поверхностью, умеренной плотности на ощупь.

При просмотре гистологических препаратов изучаемых органов контрольных животных и крыс, которым наносили офтальмектин в максимальной дозе, различий между группами не обнаружено.

Нескарифицированная кожа в месте аппликации препарата не изменена. Клетки всех слоев эпидермиса с четкими ядрами и оксифильной цитоплазмой. Базальная мембрана отчетливая. Сосуды сосочкового слоя дермы обычного диаметра, отека и воспаления нет. Поперечная исчерченность мышцы отчетливая. Ядра светлые.

При микроскопии препаратов мышц крыс обнаружена исчерченная мышечная ткань нормального строения, волокна мышц крупные, компактные, ядра хорошо определяются и расположены по периферии волокон. Сарколемма не нарушена, саркоплазма окрашена обычно.

Результаты морфометрического анализа свидетельствуют об отсутствии статистически значимых отличий в относительной массе внутренних органов у крыс, которым многократно наочно наносили испытуемый препарат в изучен-

ных дозах, по сравнению с аналогичными показателями у контрольных животных (таблицы 21 и 22).

Таблица 21 – Влияние офтальмектина на относительную массу внутренних органов крыс-самок

Показатели	Группы животных, доза, г/кг		
	<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>
Печень	26,6±0,77	24,3±0,76	23,6±1,04
Почки	5,48±0,16	5,48±0,09	5,65±0,15
Легкие	3,86±0,16	3,69±0,15	3,63±0,25
Селезенка	2,01±0,08	1,91±0,11	1,91±0,03
Сердце	2,85±0,06	2,67±0,06	2,74±0,12
Надпочечники	0,20±0,007	0,26±0,041	0,18±0,011
Тимус	1,49±0,10	1,34±0,08	1,37±0,11
Яичники	0,59±0,06	0,61±0,06	0,57±0,07

По данным некропсии и гистологического исследования ежедневное накожное применение офтальмектина в дозах 5,0 и 30,0 г/кг в течение 14 дней крысам обоего пола не вызывает раздражения, воспаления или деструкции тканей в местах нанесений, не приводит к развитию дистрофических, деструктивных, очаговых склеротических изменений в паренхиматозных клетках и строме внутренних органов.

Таблица 22 – Влияние офтальмектина на относительную массу внутренних органов крыс-самцов

Показатели	Группы животных, доза, г/кг		
	<i>Контроль</i>	<i>5,0</i>	<i>30,0</i>
Печень	29,4±1,46	28,7±1,66	29,0±1,82
Почки	6,04±0,51	5,95±0,39	5,89±0,43
Легкие	4,37±0,41	4,67±0,55	4,51±0,62
Селезенка	2,32±0,20	2,44±0,21	2,40±0,30
Сердце	3,01±0,22	3,17±0,30	3,06±0,24
Надпочечники	0,24±0,008	0,26±0,011	0,26±0,012
Тимус	1,45±0,12	1,39±0,14	1,44±0,14
Семенники	12,0±0,43	12,3±0,24	12,0±0,16

Применение офтальмектина белым крысам обоих полов накожно один раз в день на протяжении 2 недель в дозах 5,0 и 30,0 г/кг не оказывает влияния на внешний вид, поведенческие реакции животных и их общий вид, не приводит к повышению температуры. Не установлено негативного воздействия на биохимические показатели крови и основные физиологические функции организма, отсутствуют патоморфологические изменения, что подтверждает хорошую переносимость и безвредность препарата.

2.3.2.5 Субхроническая токсичность офтальмектина, изученная на телятах

Изучение субхронической токсичности офтальмектина, проведенное на телятах 6 месяцев, позволило установить, что офтальмектин в терапевтической дозе, двукратной и четырехкратной терапевтической дозах не приводит к изменению клинического статуса, поведения и аппетита телят. В период всего опыта животные контрольной и опытных групп были активны, охотно поедали корм, рефлексы у них сохранялись. Изменений функций пищеварительного тракта и органов мочеотделения не установлено.

Применение офтальмектина на протяжении 10 дней с интервалом в сутки не оказывало существенного влияния на гематологические и биохимические показатели крови у животных опытных групп по сравнению с контролем (таблица 23), что свидетельствует об отсутствии негативного влияния препарата на организм телят и его хорошей переносимости.

Таблица 23 – Гематологические и биохимические показатели крови клинически здоровых телят при применении офтальмектина в течение 10 дней

Показатели		Контроль	Дозы офтальмектина, г/животное		
			0,5	1,0	2,0
Эритроциты, $10^{12}/л$		7,10±0,30	7,28±0,38	7,37±0,44	7,14±0,21
Лейкоциты, $10^9/л$		10,3±0,72	10,7±0,52	9,88±0,74	9,96±0,81
Гемоглобин, г/л		111,3±5,69	108,4±7,12	115,0±6,37	112,6±5,65
Нейтрофилы, %					
палочкоядерные		6,5±0,43	6,5±0,66	6,2±0,32	6,8±0,56
сегментоядерные		28,0±1,07	27,5±2,04	26,3±1,72	27,2±1,50
Эозинофилы, %		2,00±0,02	1,80±0,15	1,67±0,11	2,00±0,10
Базофилы, %		-	-	-	-
Моноциты, %		3,30±0,33	3,00±0,37	3,83±0,31	4,00±0,37
Лимфоциты, %		60,2±4,16	61,2±3,54	62,0±4,13	60,0±5,03
Общий белок, г/л		72,6±4,25	73,1±3,38	72,7±4,02	73,0±6,10
Альбумины, г/л		36,9±2,17	37,3±3,21	36,4±1,72	36,7±2,15
Глобулины, г/л	- α	8,71±1,67	9,11±1,08	9,08±2,31	8,57±2,61
	- β	9,12±2,51	9,60±2,86	8,89±1,19	9,05±2,53
	- γ	17,9±0,98	17,1±1,21	18,3±0,88	18,7±1,52
Мочевина, мМ/л		4,78±0,21	4,62±0,33	4,54±0,27	4,64±0,39
Креатинин, мкМ/л		40,7±3,87	45,1±4,18	44,8±2,84	42,8±3,17
Глюкоза, мМ/л		3,13±0,20	3,30±0,29	3,22±0,17	3,04±0,25
Общие липиды, г/л		2,55±0,36	2,61±0,27	2,47±0,18	2,50±0,19
Холестерол, мМ/л		2,51±0,16	2,44±0,15	2,49±0,20	2,39±0,29
АсАТ, ЕД/л		49,1±5,62	43,9±2,19	48,2±6,88	55,7±1,22
АлАТ, ЕД /л		64,7±3,16	66,3±6,11	68,1±5,11	65,2±3,02
Фосфор неорг., мМ/л		1,98±0,09	1,90±0,12	1,97±0,16	2,05±0,10
Кальций, мМ/л		2,80±0,11	2,97±0,15	2,89±0,10	2,91±0,21
Пируват, мкМ/л		415,8±20,6	423,8±12,4	412,7±12,4	429,8±24,9
Лактат, мМ/л		1,50±0,03	1,54±0,05	1,52±0,04	1,56±0,09
Общ. иммуноглобул., г/л		25,5±1,47	26,5±2,27	28,8±2,90	25,9±0,48

2.3.2.6 Раздражающие и аллергенные свойства офтальмектина

Изучая раздражающее действие на кожу офтальмектина при однократном применении на кроликах в дозах 0,02-0,12 г/см², учитывали, что функциональные нарушения кожи характеризуются появлением различной степени выраженности эритемы, отека, трещин, изъязвлений, изменением температуры, поэтому оценку раздражающего эффекта офтальмектина устанавливали по выраженности эффекта раздражения: отсутствие реакции соответствовало 0 баллов; слабораздражающее действие – 0,1-2,0; умеренное – 2,1-4; выраженное и резковыраженное – 4,1-6,0 и 6,1-8,0 баллов. Характеристику эритемы также оценивали в баллах, опираясь на визуальные наблюдения (рисунок 8).

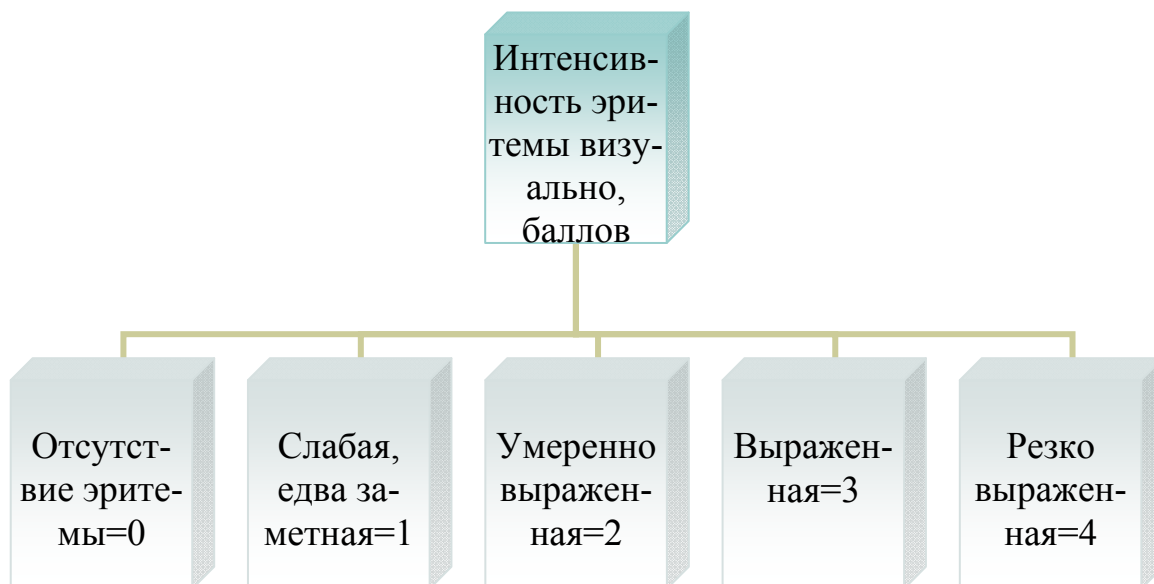


Рисунок 8 - Классификация эритемы кожи кролика

Величину отека определяли путем измерения толщины кожной складки и оценивали в баллах (таблица 24).

Таблица 24 – Классификация отека/толщины кожной складки кролика

Интенсивность отека/толщина кожной складки, мм	Оценка в баллах
Отсутствие отека	0
Слабая интенсивность до 0,5 мм	1
Умеренная 0,6 – 1,0 мм	2
Выраженная 1,1 – 2,0 мм	3
Резко выраженная 2,0 мм и более	4

В результате опыта по изучению раздражающего действия офтальмектина на кожные покровы у животных не выявлено признаков эритемы, отека и других патологических изменений кожного покрова, температура тела в месте нанесения препарата не изменялась (таблица 25).

Таблица 25 – Характеристика местно-раздражающего действия офтальмектина при однократном воздействии на кожные покровы кроликов

Плотность нанесения, г/см ²	Наблюдаемый эффект		Средний балл выраженности			
			эритемы		отека	
	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
0,020	0/6	0/6	0	0	0	0
0,040	0/6	0/6	0	0	0	0
0,060	0/6	0/6	0	0	0	0
0,080	0/6	0/6	0	0	0	0
0,100	0/6	0/6	0	0	0	0
0,120	0/6	0/6	0	0	0	0

Опираясь на полученные данные, установлено, что однократное накожное нанесение офтальмектина кроликам (при плотности нанесения от 0,020 до 0,12 г/см²) не приводит к повреждению кожи в виде эритемы или отеков.

В результате проведения опыта на кроликах по изучению раздражающего действия на кожу при многократном применении офтальмектина можно сделать вывод, что длительное накожное использование гелевой основы и офтальмектина не приводит к изменению исследуемых показателей. Участки кожи после стрижки и бритья одинаково быстро заросли молодой шерстью, не отличающейся по густоте у опытной и контрольной групп.

Не выявлено изменений поведения и аппетита животных. Не установлено достоверных различий в температуре тела и живой массе в обеих группах кроликов. Толщина кожной складки на выстриженных и выбритых участках у животных опытных групп не отличалась от таковой у контрольных животных на протяжении двадцатидневного срока наблюдения.

В течение эксперимента состояние кожи кроликов, получавших гелевую основу и офтальмектин, практически не изменялось (отсутствие реакции), призна-

ков гиперемии и других изменений состояния кожных покровов визуально не отмечалось. Этот результат по шкале оценки кожных проб соответствует 0 баллов (таблица 26).

Таблица 26 – Результаты исследования местно-раздражающего действия офтальмектина при многократном применении

№ живот-ного	Реакция кожи (в баллах), через дней															
	1		2		3		4		5		10		15		20	
	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**	*	**
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: * - гелевая основа; ** - офтальмектин

В результате исследований установлено, что препарат офтальмектин не проявляет местно-раздражающего действия на кожные покровы как при разовом, так и многократном применении.

При изучении влияния офтальмектина на конъюнктиву глаз кролика клиническое состояние животных, а также изменение кровенаполнения конъюнктивы, наличие выделений, состояние роговицы и век оценивали через 30 минут, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов после инстилляций препарата согласно схеме (рисунок 9).

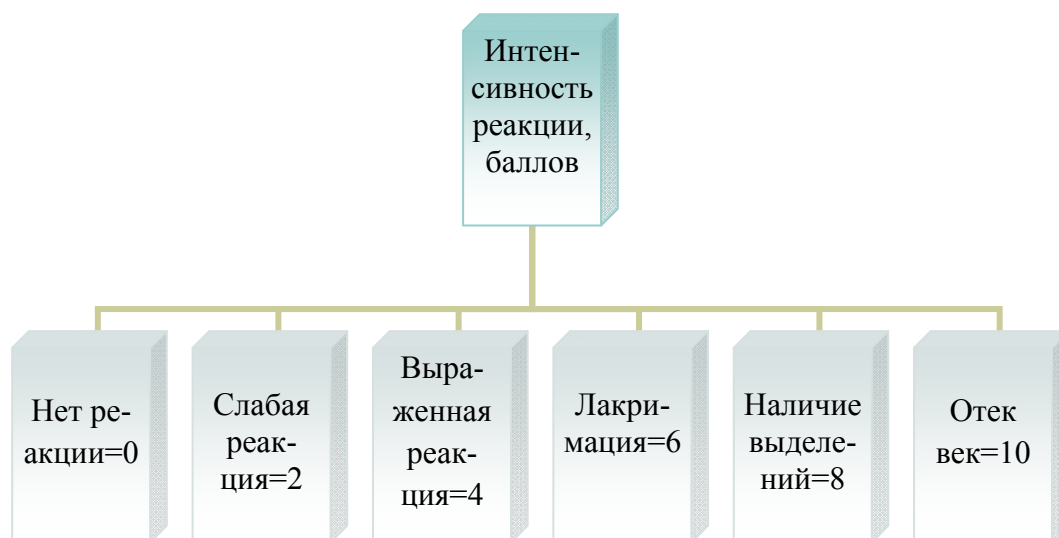


Рисунок 9 – Классификация конъюнктивальной пробы на кроликах

В результате клинических исследований состояния организма подопытных животных после инстилляций офтальмектина не выявили изменений температуры тела, частоты пульса и количества дыхательных движений (таблица 27).

При визуальной оценке состояния конъюнктивы, роговицы и век глаз опытных животных установлено, что офтальмектин не вызывает раздражения конъюнктивы как сразу после инстилляций, так и на протяжении всего опыта (таблица 28).

Таблица 27 – Данные о клиническом состоянии организма кроликов

Время исследования	Кролик №1			Кролик №2		
	Т, °С	пульс	дыхание	Т, °С	пульс	дыхание
До введения	39,2	142	57	38,9	133	52
Через 30 мин	39,1	142	57	38,9	132	53
1 час	39,1	142	58	38,7	134	53
2 часа	39,2	140	57	38,7	134	52
3 часа	39,3	140	57	38,8	132	52
4 часа	39,2	142	58	38,8	132	53
5 часов	39,2	141	58	38,9	133	52
6 часов	39,1	141	57	38,8	133	52

Таблица 28 – Влияние препарата офтальмектин на глаз кроликов

Время исследования	Кролик №1		Кролик №2	
	оценка в баллах	раздражающий эффект	оценка в баллах	раздражающий эффект
До введения	0	отсутствует	0	отсутствует
Через 30 мин	0	отсутствует	0	отсутствует
1 час	0	отсутствует	0	отсутствует
2 часа	0	отсутствует	0	отсутствует
3 часа	0	отсутствует	0	отсутствует
4 часа	0	отсутствует	0	отсутствует
5 часов	0	отсутствует	0	отсутствует
6 часов	0	отсутствует	0	отсутствует

Метод многократных эпикутаных аппликаций. При изучении аллергенных свойств офтальмектина на белых крысах установлено, что многократная аппликация препарата не вызывает явлений сенсibilизации в течение всего периода на-

блюдения. У подопытных животных, как и в контроле не отмечали гиперемии, отека кожи, десквамации эпителия (таблица 29).

Таблица 29 – Показатели алергизирующего действия офтальмектина

Группа животных	Срок наблюдения, сутки	Наблюдаемые симптомы		
		гиперемия	отек кожи	десквамация
Контроль	10 сутки	0/8	0/8	0/8
	14 сутки	0/8	0/8	0/8
	21 сутки	0/8	0/8	0/8
Опыт	10 сутки	0/8	0/8	0/8
	14 сутки	0/8	0/8	0/8
	21 сутки	0/8	0/8	0/8

Для оценки влияния препарата на клеточный тип гиперчувствительности (Т-лимфоциты) использовали реакцию гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ).

Кровь от половозрелого барана брали путём венопункции в стеклянную банку с бусами. Отбивали фибрин, фильтровали через капроновый фильтр и добавляли консервант Олсфера (состав: глюкоза – 2,05 г; цитрат натрия – 0,8 г; натрия хлорид – 0,42 г; дистиллированная вода – 100 мл.), примерно 1:1. Полученную кровь хранили в холодильнике. В день проведения опыта отмывали эритроциты несколько раз и разводили до нужной концентрации физиологическим раствором.

Однократно иммунизированных мышей первой группы обрабатывали на-кожно препаратом офтальмектин в дозе 34 000 мг/кг (920 мг/мышь) и 3400 мг/кг (92 мг/мышь), контрольные животные препарат не получали. Разрешающую дозу антигена вводили на 5-е сутки после сенсibilизации. Степень местной воспалительной реакции оценивали через 24 часа после разрешающей инъекции по разнице массы опытной (М_о) и контрольной (М_к) лап. После выведения животных из опыта методом цервикальной дислокации обрезали обе лапы выше пяточного

сустава, но ниже сочленения малой и большой берцовых костей. Индекс реакции ГЗТ (ИР) вычисляли для каждой мышцы по формуле: $ИР = [(M_o - M_k) / M_k] \times 100$.

Таблица 30 – Индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа у мышеч при введении препарата офталмектин

Препарат, доза	Масса правой лапы, мг	Масса левой лапы, мг	Индекс реакции, %
Контрольная группа (раствор натрия хлорида 0,9%)	241,0	230,5	4,56
	232,4	220,0	5,64
	211,7	201,6	5,01
	223,0	210,5	5,94
	211,7	200,9	5,38
	216,8	204,4	6,07
	220,8	209,0	5,65
	213,4	200,1	6,65
	220,6	209,0	5,55
	240,2	230,6	4,16
<i>M±m</i>	<i>223,2±3,50</i>	<i>185,2±3,46</i>	<i>5,46±0,23</i>
34 000,0 мг/кг	200,3	190,9	4,92
	190,3	180,0	5,72
	210,1	200,1	5,00
	200,5	190,6	5,19
	200,1	190,2	5,73
	180,7	170,1	6,23
	190,0	180,9	5,03
	180,6	170,4	5,99
	180,1	170,9	5,38
	192,6	184,3	4,50
<i>M±m</i>	<i>192,4±3,23</i>	<i>182,8±3,25</i>	<i>5,37±0,17</i>
3400,0 мг/кг	181,9	172,3	5,57
	199,0	189,2	5,18
	190,0	180,0	5,56
	200,0	190,0	5,26
	198,4	187,9	5,59
	202,2	190,1	6,37
	200,9	188,0	6,86
	200,0	191,5	4,44
	190,0	182,2	4,28
	201,6	191,8	5,11
<i>M±m</i>	<i>196,4±2,13</i>	<i>186,3±1,98</i>	<i>5,42±0,25</i>

ИР у подопытных животных практически не отличается от контрольных, что показано в таблице 30. Таким образом, офтальмектин в изученных дозах не вызывает РГЗТ.

Реакцию при проведении конъюнктивальной пробы учитывали через 15 минут (быстрая реакция) и через 24 часа (гиперчувствительность замедленного типа) по ниже представленной шкале (в баллах):

- 0 – реакции нет;
- 1 – легкое покраснение слезного протока;
- 2 – покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице;
- 3 – покраснение всей конъюнктивы и склеры. Реакция сопровождается зудом и при расчесывании лапками возможно развитие гнойного офтальмита.

Результаты проведенного тестирования (таблица 31) подтверждают отсутствие реакции конъюнктивы у sensibilized морских свинок через 15 минут и 24 часа на инстилляцию препарата.

Таблица 31 – Частота выявления гиперчувствительности у морских свинок после кожного нанесения офтальмектина по конъюнктивальному тесту

Группы, доза	Конъюнктивальный тест в баллах			
	0	1	2	3
Контроль	8/8	0/8	0/8	0/8
34000,0 мг/кг	8/8	0/8	0/8	0/8
3400,0 мг/кг	8/8	0/8	0/8	0/8

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать вывод, что офтальмектин не обладает раздражающими и аллергенными свойствами.

2.3.2.7 Эмбриотоксическое и тератогенное действие офтальмектина

Установлено, что при нанесении офтальмектина на кожу крыс препарат не оказывает негативного влияния на количество желтых тел и мест имплантации,

живых и мертвых плодов. Данные подтверждаются в ходе сравнения пренатального развития потомства самок опытных и контрольной групп. Гибель эмбрионов до стадии имплантации варьировала в пределах физиологической нормы для данного вида животных, достоверных отклонений между группами не выявлено (таблица 32). Общая эмбриональная смертность у животных всех групп установлена в диапазоне значений, обычно регистрируемых у крыс линии Wistar (по данным разных исследователей – 15,0-18,6%).

Таблица 32 – Эмбриотоксическое и тератогенное действие офтальмектина

Показатели	Контроль	Офтальмектин, 3400,0 мг/кг	
		5-й день	15-й день
<i>Эмбриотоксическое действие</i>			
Количество желтых тел на одну самку	11,8±0,36	11,8±0,42	11,7±0,37
Количество мест имплантации на одну самку	10,6±0,37	11,0±0,42	10,8±0,36
Количество живых эмбрионов на одну самку	10,0±0,21	10,5±0,34	10,2±0,20
Количество мертвых эмбрионов на одну самку	0,60±0,22	0,50±0,17	0,60±0,27
Общая эмбриональная смертность, %	15,0±1,32	10,9±1,09	12,4±2,01
Доимплантационная гибель, %	8,50±1,75	6,75±1,78	7,58±1,94
Постимплантационная гибель, %	5,15±1,88	4,27±1,43	5,01±2,23
<i>Тератогенное действие</i>			
Средний вес крысенка, мг	3422,3±32,5	3414,2±25,5	3431,4±29,9
Средняя длина туловища крысенка, мм	36,1±0,43	36,4±0,34	36,4±0,31
Средняя масса плаценты, мг	490,9±3,64	487,3±4,02	490,4±4,60
Плацентарно-плодный коэффициент (ППК)	0,144±0,003	0,143±0,003	0,143±0,002
Уродства, аномалии развития внутренних органов и скелета	нет	нет	нет

В среднем количество крысят в пометах крыс контрольной и опытной групп значительно не отличалось и варьировало в пределах физиологических значений.

В результате изучения содержания ивермектина и азитромицина в молоке после курса дачи препарата коровам (5 дней) по 0,5 г в конъюнктивальный мешок каждого глаза установлено, что в молоке ДВ офтальмектина не обнаруживаются на протяжении всего эксперимента (таблица 34).

Таблица 34 – Содержание остаточных количеств офтальмектина в молоке коров, нг/мл

№ пробы	Время взятия проб, сутки		
	1-е	2-е	5-е
<i>Ивермектин</i>			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
<i>Азитромицин</i>			
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	0	0
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0

Азитромицин и ивермектин в сыворотке крови телят после однократного введения офтальмектина и молоке коров после пятикратного введения препарата не обнаруживались на протяжении всего исследования. Таким образом, использовать молоко от дойных коров можно без ограничения, также как и продукты животного происхождения.

2.3.3 Отработка оптимальной лечебной дозы офтальмектина

Для качественной оценки эффективности применения офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота использовали показатели: экстенсэффективность (количество свободных от паразитов животных) и интенсэффективность, или процент снижения количества паразитов, которую определяли по формуле

$$ИЭ = \frac{КТ_k - КТ_0}{КТ_k} \times 100,$$

где ИЭ – интенсивность эффективности препарата, %;

КТ_к – среднее количество личинок телязий у крупного рогатого скота до лечения, экз.;

КТ₀ – среднее количество личинок телязий у крупного рогатого скота после лечения, экз.

Диагностическое обследование животных проводили ежедневно в течение всего опыта. Через 3 дня после начала введения офтальмектина было выявлено улучшение клинического состояния глаз у подопытных животных и проведено микроскопическое исследование смывов с конъюнктивы (таблица 35).

Таблица 35 – Терапевтическая эффективность офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота

Группы	ЭИ, %		ИИ, экз.		ЭЭ, %	ИЭ, %
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
<i>Через 3 дня после начала лечения</i>						
Офтальмектин, 0,25 г	100	25,0	9,5±0,4	3,3±0,8**	75,0	65,3
Офтальмектин, 0,5 г	100	25,0	9,3±0,5	2,0±0,6**	75,0	78,5
Офтальмектин, 0,75 г	100	12,5	8,3±0,5	1,6±0,4**	87,5	80,7
Офтальмектин, 1,0 г	100	12,5	9,0±0,6	1,3±0,3**	87,5	85,6
«Мизофен»	100	62,5	8,9±0,5	5,1±1,5*	37,5	42,7
Контроль	100	100,0	10,3±0,4	10,5±0,6	0	-
<i>Через 5 дней после начала лечения</i>						
Офтальмектин, 0,25 г	100	12,5	9,5±0,4	0,2±0,2**	87,5	97,9
Офтальмектин, 0,5 г	100	0	9,3±0,5	0	100	100
Офтальмектин, 0,75 г	100	0	8,3±0,5	0	100	100
Офтальмектин, 1,0 г	100	0	9,0±0,6	0	100	100
«Мизофен»	100	50	8,9±0,5	4,3±0,4**	50,0	51,7
Контроль	100	100	10,3±0,4	10,8±0,7	0	-

* - $P < 0,001$

** - $P < 0,00001$

Через 3 дня после начала лечения у телят опытных групп обнаружены личинки телязий в 12,5-25,0% случаев, что на 37,5-50,0% меньше, чем в группе положительного контроля, а интенсивность опытного препарата была выше соответственно на 22,6-35,8-38,0-42,9%.

Через 5 дней у животных первой группы экстенсивность была выше препарата «Мизофен» в 1,8 раза, а интенсивность – в 1,9 раза, а во второй-четвертой группах эти показатели были выше соответственно в 2 и 1,9 раза.

Личинки телязий при микроскопическом исследовании у крупного рогатого скота второй-четвертой подопытных групп не были обнаружены, следовательно, экстенсивность и интенсивность препарата офтальмектин при телязиозе составила 100%.

Следует отметить, что применение животным препарата в дозе 1,0 г было более эффективным, однако требовало больше затрат времени на введение и было менее комфортным.

Заражённость животных группы отрицательного контроля за время опыта практически не изменялась.

По результатам диагностических исследований животных через 5 дней после курса офтальмектина показания для последующей обработки отсутствовали. Какого-либо негативного или побочного воздействия испытуемого препарата на животных не установлено.

Таким образом, офтальмектин проявил достаточно высокую противопаразитарную активность во всех группах животных, но наиболее эффективными дозами оказались 0,5-1,0 г на введение. Однако лечение животных препаратом по схеме 0,5 г в конъюнктивальный мешок поражённого глаза один раз в день в течение 5 дней является более экономичным, чем при применении его в дозах 0,75-1,0 г, и эта схема является более удобной при нанесении, чем 1,0 г, при достижении одинакового терапевтического эффекта.

2.3.4 Терапевтическая эффективность офтальмектина при лечении телезиоза крупного рогатого скота

При изучении эффективности лечения телезиоза у телят 6 месяцев во всех группах до введения лекарственных средств ЭИ составляла 100%, ИИ в среднем 8,5 – 10,5 экз. (таблица 36).

Офтальмектин показал 100% нематоцидную эффективность при применении в течение 5 дней в дозе 0,5 г в конъюнктивальный мешок пораженного глаза. В смывах с конъюнктивальных полостей у животных, проведенных после курса применения препарата, не обнаружено живых телезий, признаки кератоконъюнктивита полностью отсутствовали в течение 10 суток наблюдения.

При введении животным препарата «Мизофен» в группе контроля, в дозе 0,5 г 2 раза в день в конъюнктивальный мешок пораженного глаза 5 дней подряд, эффективность лечения была значительно ниже. После курса препарата ЭИ составила 50%, ИИ $2,8 \pm 0,10$ экз., ЭЭ – 50%, ИЭ – 72,6%.

Таблица 36 – Терапевтическая эффективность офтальмектина при лечении телезиоза у телят 6-месячного возраста ЗАО «Агросвет»

Группа	ЭИ, %		ИИ, экз.		ЭЭ, %	ИЭ, %
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Опыт (<i>офтальмектин</i>)	100	0	$8,9 \pm 0,10$	0	100	100
Контроль (<i>«Мизофен»</i>)	100	50	$10,2 \pm 0,10$	$2,8 \pm 0,10^*$	50	72,6

* - $P < 0,00001$

При изучении терапевтической эффективности офтальмектина на телятах 4-месячного возраста у животных опытной и контрольной групп до обработки ЭИ составляла 100%, ИИ установлена на уровне $3,91 \pm 0,34$ в опытной группе и $4,1 \pm 0,35$ экз. личинок телезий на животное в контрольной. После завершения курса дачи препарата (5 дней) зараженность в опытной группе при применении офтальмектина равнялась 0%, соответственно эффективность лечения составила

100%. Во 2-й группе ЭИ не превышала 70%, значения ЭЭ и ИЭ соответствовали 30 и 53,7% (таблица 37).

Таблица 37 – Терапевтическая эффективность офтальмектина при лечении телязиоза у телят 4-месячного возраста ОАО «Колос Агро»

Группа	ЭИ, %		ИИ, экз.		ЭЭ, %	ИЭ, %
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Опыт (<i>офтальмектин</i>)	100	0	3,91±0,34	0	100	100
Контроль (<i>«Мизофен»</i>)	100	70	4,1±0,35	1,9±0,57*	30	53,7

* - $P < 0,001$

При изучении эффективности применения офтальмектина на коровах старше 2 лет ЭИ во всех группах составляла 100%, ИИ колебалась от 4,46±0,42 до 4,73±0,47 экз. (таблица 38).

После введения лекарственных средств было установлено, что ЭЭ и ИЭ в опытной группе составили 100%, в то время как в контрольной группе показатели эффективности не превышали соответственно 30 и 52%.

Таблица 38 – Терапевтическая эффективность офтальмектина при лечении телязиоза у коров КФХ Масленикова Т.А.

Группа	ЭИ, %		ИИ, экз.		ЭЭ, %	ИЭ, %
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения		
Опыт (<i>офтальмектин</i>)	100	0	4,46±0,42	0	100	100
Контроль (<i>мизофен</i>)	100	72,7	4,73±0,47	2,27±0,52*	27,3	52

* - $P < 0,005$

Таким образом, офтальмектин при телязиозе крупного рогатого скота в дозе 0,5 г в конъюнктивальный мешок пораженного глаза проявляет высокую терапевтическую эффективность. У животных отсутствовали признаки токсичности или другие негативные эффекты после дачи офтальмектина.

2.3.5 Экономическая эффективность применения офтальмектина при лечении телязиоза крупного рогатого скота

Экономический ущерб, наносимый телязиозом крупного рогатого скота, складывается из недополучения молока и мяса от животных, преждевременной выбраковки, затрат на приобретение препаратов и проведение лечебных мероприятий. Экономический ущерб при телязиозе у коров рассчитывается по количеству дней болезни и зависит от степени снижения продуктивности. Среднесуточный удой на корову в хозяйствах в среднем составлял 15 кг, а цена реализации 1 ц молока (C_p) была равна 1900 руб.

Экономический ущерб за один день болезни определяли по формуле

$$Y_6 = ((B_3 - B_6) \cdot C_p) / 100,$$

где Y_6 – экономический ущерб за один день болезни, руб.;

B_3 и B_6 – среднесуточное количество продукции (удой), полученной соответственно от здоровых и больных животных, в расчете на одну голову, кг;

C_p – реализованная цена 1 ц молока, руб.;

100 – переводимая величина в центнерах молока.

Экономический ущерб за один день болезни равен

$$Y_6 = ((15 - 13) \cdot 1900) / 100 = 74,6 \text{ руб.}$$

Продолжительность периода болезни в опытной группе, в которой для лечения телязиоза у коров применяли офтальмектин, составила 5 дней. При применении «Мизофена» (контрольная группа) – 9 дней.

Экономический ущерб за период болезни на корову составил в опытной группе – 373 руб, а в контрольной – 671,4 руб. Производственные затраты и экономический ущерб при лечении телязиоза крупного рогатого скота офтальмектином и «Мизофеном» представлены в таблице 39.

Экономический эффект (в расчете на одну корову) от применения офтальмектина для лечения телязиоза крупного рогатого скота, в сравнении с мизофеном составил

$$Э_в = (Y_6 (м) + C_{п} (м) + C_{л} (м)) - (Y_6 (о) + C_{п} (о) + C_{л} (о)),$$

где $\mathcal{E}_в$ – экономический эффект в расчете на 1 корову, руб.;

$У_б$ – экономический эффект за период болезни, руб.;

$С_п$ – стоимость лекарственных препаратов, руб.;

$С_л$ – себестоимость лечебных обработок, руб.

$$\mathcal{E}_в = (671,4 + 202 + 78,6) - (373 + 99 + 78,6) = 401,4 \text{ руб.}$$

Таблица 39 – Экономический ущерб и затраты при лечении телязиоза у коров офтальмектином и «Мизофеном»

№ п/п	Показатели в расчете на 1 голову	Препараты	
		<i>Офтальмектин</i>	<i>«Мизофен»</i>
1	Количество дней болезни	5	9
2	Экономический ущерб, руб.	373	671,4
3	Стоимость препаратов, руб.	99	202
4	Себестоимость лечебных обработок, руб.	78,6	78,6

Экономический эффект при лечении телязиоза у коров офтальмектином в сравнении с мизофеном на 1 рубль затрат составил

$$\mathcal{E}_р = \mathcal{E}_в / \mathcal{Z}_л,$$

где $\mathcal{E}_р$ – экономический эффект на 1 рубль затрат, руб.;

$\mathcal{E}_в$ – экономический эффект в расчете на 1 корову, руб.;

$\mathcal{Z}_л$ – затраты на лечение на 1 корову (стоимость лекарственных препаратов и себестоимость лечебных обработок), руб.

$$\mathcal{E}_р = 401,4 / 177,6 = 2,26 \text{ руб.}$$

Экономический эффект от применения офтальмектина для лечения телязиоза у коров составляет 401,4 рубль на животное, или 2, 26 рубля на рубль затрат. Использование офтальмектина является экономически выгодным при лечении телязиоза коров.

Также нами была определена экономическая эффективность офтальмектина при лечении телязиоза у телят. Экономический ущерб при телязиозе у молодняка

рассчитывается по количеству дней болезни и зависит от степени снижения продуктивности (прироста массы тела). Среднесуточный прирост у здоровых животных в хозяйствах в среднем составлял 0,9 кг, а у больных - на 300 г меньше. Цена реализации 1 ц мяса (C_p) была равна 16 000 руб.

Экономический ущерб за один день болезни определяли по формуле

$$У_6 = ((B_3 - B_6) \cdot C_p) / 100,$$

где $У_6$ – экономический ущерб за один день болезни, руб.;

B_3 и B_6 – среднесуточное количество продукции (прирост), полученной соответственно от здоровых и больных животных, в расчете на одну голову, кг;

C_p – реализованная цена 1 ц мяса, руб.;

100 – переводимая величина в центнерах молока.

Экономический ущерб за один день болезни равен

$$У_6 = ((0,9 - 0,6) \cdot 16000) / 100 = 48 \text{ руб.}$$

Продолжительность периода болезни в опытной группе, в которой для лечения телязиоза у телят применяли офтальмектин, составила 5 дней. При применении «Мизофена» (контрольная группа) – 9 дней.

Экономический ущерб за период болезни на теленка составил в опытной группе – 240 руб., а в контрольной – 432 руб. Производственные затраты и экономический ущерб при лечении телязиоза крупного рогатого скота офтальмектином и «Мизофеном» представлен в таблице 40.

Таблица 40 – Экономический ущерб и затраты при лечении телязиоза у телят офтальмектином и «Мизофеном»

№ п/п	Показатели в расчете на 1 голову	Препараты	
		<i>Офтальмектин</i>	<i>«Мизофен»</i>
1	Количество дней болезни	5	9
2	Экономический ущерб, руб.	240	432
3	Стоимость препаратов, руб.	99	202
4	Себестоимость лечебных обработок, руб.	78,6	78,6

Экономический эффект (в расчете на одного теленка) от применения офтальмектина для лечения телязиоза крупного рогатого скота в сравнении с мизофеном составил

$$\mathcal{E}_в = (Y_б (м) + C_п (м) + C_л (м)) - (Y_б (о) + C_п (о) + C_л (о)),$$

где $\mathcal{E}_в$ – экономический эффект в расчете на 1 корову, руб.;

$Y_б$ – экономический эффект за период болезни, руб.;

$C_п$ – стоимость лекарственных препаратов, руб.;

$C_л$ – себестоимость лечебных обработок, руб.

$$\mathcal{E}_в = (432 + 202 + 78,6) - (240 + 99 + 78,6) = 295 \text{ руб.}$$

Экономический эффект при лечении телязиоза у телят офтальмектином в сравнении с «Мизофеном» на 1 рубль затрат составил

$$\mathcal{E}_р = \mathcal{E}_в / Z_л,$$

где $\mathcal{E}_р$ – экономический эффект на 1 рубль затрат, руб.;

$\mathcal{E}_в$ – экономический эффект в расчете на 1 теленка, руб.;

$Z_л$ – затраты на лечение на 1 теленка (стоимость лекарственных препаратов и себестоимость лечебных обработок), руб.

$$\mathcal{E}_р = 295 / 177,6 = 1,66 \text{ руб.}$$

Экономический эффект от применения офтальмектина для лечения телязиоза у телят составляет 295 рублей на животное или 1,66 рубля на рубль затрат. Использование офтальмектина является экономически выгодным при лечении телязиоза телят.

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Телязиоз крупного рогатого скота широко распространен как на территории России, так и за рубежом [Н.С. Беспалова и др., 2015; А.К. Ошхунов и др., 2013; Н.М. Пономарев и др., 2001; Д.А. Шарафутдинов, 2014; J.B. Arbuckle et al., 1978; M. Ghirotti et al., 1989; A. Giangaspero et al., 2004; J.E. O'Hara et al., 1989]. Н.Г. Гусейнов [2010], изучая распространение телязиоза в Липецкой области, указывает на 5 пиков инвазии: по 2 в июне и июле, 1 – в августе. В июне автор установил ЭИ 30-40% при ИИ 13,4 экз. телязий на животное, в июле – 40-60%, ИИ достигала 50 экз., в августе – ЭИ 43,5% и ИИ 26 экз. телязий на животное.

Наши исследования показали, что на территории Воронежской и Липецкой областей пик заболеваемости телязиозом крупного рогатого скота приходится на июль. Экстенсивность заражения телязиозом составила соответственно по областям в июне – 29,8% и 22,6%, в июле – 31,6% и 29,8%, в августе – 26,3% и 20,1%. ИИ в июне составляла от 2,8 до 12,2 экз. личинок телязий на животное, в июле – от 5,2 до 11,6 экз., в августе – от 4,1 до 12,4 экз., в зависимости от возраста животных [Н.С. Беспалова и др., 2016-2017].

Многие авторы отмечают, что ЭИ при телязиозе крупного рогатого скота зависит от возраста исследуемых животных. О.В. Федорова [2004] указывает, что степень заражения у взрослых животных значительно выше (52,3%), чем у молодняка до года (16,6%), такую же тенденцию наблюдали в своих исследованиях J.B. Arbuckle et al. [1978] и D.F. Djungu et al. [2014]. Напротив, А.В. Нехаенко [1997] установил высокую восприимчивость к заболеванию у молодняка в возрасте 6-12 месяцев, при этом ЭИ составила 33,37%. С возрастом зараженность животных снижалась, и показатель ЭИ не превышал 30,16%. Б.Ц. Дашинамаев [2001] наблюдал примерно одинаковую инвазированность телязиями у молодняка (8,7-21,5%) и у животных старше 2 лет (9–24%). M.J. Kennedy et al. [1990] отмечают высокую ЭИ у животных старше 2 лет и моложе 10 месяцев.

В наших исследованиях мы установили, что самая высокая ЭИ наблюдается у животных в возрасте от 1 до 2 лет: 37,6-49,4% в Воронежской и 29-40,8% в Ли-

пещкой области, с ИИ 9,8-12,2 и 4,1-8,7 экз., с июня по август. В сентябре-октябре ЭИ в Воронежской области – 1,5-6,5% при ИИ – 1,3-3,1 экз., а в Липецкой соответственно 0,4-3,5% при ИИ 2-3 экз. Самая низкая степень заражения отмечена у животных от 4 до 6 месяцев: 9,1-18,7% и 10,3-17,1% в летние месяцы, в сентябре – 1,9 и 3,2% соответственно по Воронежской и Липецкой области. Минимальные показатели ИИ отмечены в этой же возрастной группе соответственно по областям – 2,5-6,6 экз. и 2,8-5,7 экз.,. У животных от 2 до 5 лет показатели ЭИ и ИИ несколько разнились по Воронежской и Липецкой областям: 5,7-36,1% при ИИ – 2,2-11,3 экз. и 2,8-22,3% при – ИИ 2,9-5,2 экз. за весь период исследования [Н.С. Беспалова и др., 2016-2017].

М.И. Kennedy [1994] выявлено, что телязиоз в 90% случаев является моноинвазией. Мы также установили один вид возбудителя – *Thelazia rhodesi*.

Азитромицин, входящий в состав офтальмектина обладает широким антимикробным спектром действия, в том числе и на возбудителей бактериального конъюнктивита [О.А. Голубовская, 2013; С.Д. Митрохин, 2009; Н.В. Теплова и др., 2004]. При бактериологическом изучении смывов из конъюнктивального мешка крупного рогатого скота нами были выделены: *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis*, *Strep. pneumoniae*, *Pseud. aeruginosa*. Проведенное изучение антимикробной активности офтальмектина показало, что препарат обладает высокой антибактериальной активностью в отношении грамположительных бактерий и составляет – 1,56-6,25 мкг/мл. Наибольшую чувствительность проявили *Strep. pneumoniae* и *Staph. epidermidis* – 1,56-3,12 мкг/мл, а самой устойчивой является синегнойная палочка – 100,0 мкг/мл. Бактерицидные свойства препарата проявляются при увеличении бактериостатической концентрации в два раза, что подтверждается данными литературы [А.В. Красильникова, 2004; С.Д. Митрохин, 2009; S. Omura, 2002].

Ивермектин, являющийся составным компонентом офтальмектина, обладает высокой эффективностью против эндопаразитов крупного рогатого скота [И.М. Гаджиев, 1985; W. S. Campbell Ed., 1989]. Эффективность при телязиозе составляет более 99% как на личиночные, так и на половозрелые фазы паразита [И.А.

Архипов, 2009; Р. Далгиш, 1995; I.H. Carmichael et al., 1985]. Изучая нематоцидные свойства офтальмектина, мы установили, что препарат обладает 100% эффективностью при телязиозе крупного рогатого скота, при концентрации ивермектина 2,5 мг в 1 г препарата.

LD₅₀ ивермектина для лабораторных животных в зависимости от способа введения находится в пределах от 25 до 100 мг/кг массы животного [Merck & Co, 1979-1981; W.C. Campbell, 1989-1990]. При накожном нанесении препарата LD₅₀ для крыс составляет более 660,0 мг/кг [Merck & Co, 1979d]. Н.И. Тягнбядина [2013] указывает, что LD₅₀ азитромицина (10% раствора) при пероральном введении для крыс и мышей составляет соответственно 8115 и 6183 мг/кг. Проводя изучение острой токсичности, мы установили, что LD₅₀ офтальмектина для белых мышей при внутрижелудочном введении составляет 14 661,6 мг/кг, а для белых крыс при однократном накожном нанесении – выше 34,0 г/кг, что более чем в 34 раза выше максимальной суточной дозы для целевых животных. Таким образом, препарат офтальмектин по степени токсичности относится к IV классу опасности — вещества малоопасные [Г.А. Востроилова и др., 2015; ГОСТ 12.1.007-76; Н.А. Григорьева и др., 2016; Н.А. Григорьева, 2017]. Токсические эффекты у крупного рогатого скота при использовании ивермектина обычно отмечаются только после введения препарата в дозе выше рекомендованной в 30-40 раз [Пламб и др., 2002; G.W. Benz et al., 1984]. При изучении безвредности (переносимости) офтальмектина на целевых животных установлено, что однократное введение препарата в полость конъюнктивального мешка глаза телят в терапевтической дозе 0,5 г и в четыре раза ее превышающей хорошо переносится телятами.

G.R. Lankas et al. [1989] и Merck & Co [1979b] определили не действующую дозу (NOEL) ивермектина у крыс в подостром опыте – 0,4 мг/кг, дозы 0,8 и 1,6 мг/кг вызывают токсический эффект. М.Н. Осянина с соавторами [2014] установили, что дозы 10% раствора азитромицина 930 и 465 мг/кг являются токсичными, а доза 186 мг/кг – пороговой.

При проведении исследования по изучению подострой токсичности офтальмектина мы определили, что многократное накожное применение препарата кры-

сам в дозах 5,0 и 30,0 г/кг (в 5 и в 30 раз выше суточной дозы в оба глаза телят) не приводит к значимым изменениям в клиническом состоянии белых крыс, не влияет на функциональное состояние центральной нервной системы, а также на структурную организацию внутренних органов и тканей.

Изучение субхронической токсичности ивермектинсодержащих препаратов на крысах позволило установить, что доза 260 мг/кг в сутки является пороговой [И.А.Прохорова, 2010]. Субхроническая токсичность азитромицина изучена на белых крысах. Длительное применение препарата отрицательно воздействовало на состояние крови у животных только в дозах 595 и 298 мг/кг. Все изменения имели функциональный характер, являлись легкообратимыми и не вызывали изменения структуры органов и тканей [Т.И. Геращенко и др., 2014; А.И. Синопальникова и др., 2012].

В нашем опыте по изучению субхронической токсичности офтальмектина на клинически здоровых телятах препарат в терапевтической дозе – 0,5 г/гол. и в четыре раза ее превышающей – 2 г/гол. не оказывал существенного влияния на клинический статус, морфологические и биохимические показатели крови, что подтверждает отсутствие его негативного влияния на организм телят [Н.А. Григорьева и др., 2016].

Однократное применение офтальмектина (плотность нанесения 0,020 - 0,12 г/см²) и многократное накожное применение кроликам (0,5 г/гол.) позволило установить отсутствие местно-раздражающего действия, как и при внесении препарата в глаз кроликам.

Офтальмектин не обладает аллергенными свойствами, что подтверждается данными исследований при многократных эпикутанных аппликациях на белых крысах, в реакции гиперчувствительности замедленного типа на мышах и конъюнктивальной пробы на морских свинках [Н.А. Григорьева, 2017].

Ивермектин не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием на животных в терапевтически рекомендованных дозах, тератогенный эффект проявляется лишь в очень высоких дозах: 1,6 и 10,0 мг/кг [W.C. Campbell Ed., 1989; ЕМЕА, 2004; A.L. Marchand, 1983]. Азитромицин является одним из самых безо-

пасных препаратов и разрешен к применению при беременности (категория безопасности В по классификации FDA)[А.Н. Грацианская, 2014]. В наших исследованиях офтальмектин при аппликации на кожу в дозе 3400,0 мг/кг массы тела не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

Азитромицин и ивермектин в сыворотке крови телят после однократного введения офтальмектина и молоке коров после пятикратного введения препарата не обнаруживались на протяжении всего исследования. Таким образом, использовать молоко от дойных коров можно без ограничения, также как и продукты животного происхождения.

Установлено, что при применении офтальмектина для лечения телязиоза крупного рогатого скота в дозе 0,5 г в конъюнктивальный мешок пораженного глаза один раз в день в течение 3-5 дней, экстенсэфективность составляет 75-100%. В смывах с конъюнктивальных полостей у животных, проведенных после курса применения препарата, не обнаружено живых телязий, признаки кератоконъюнктивита полностью отсутствовали в течение 10 суток наблюдения [С.В. Шабунин и др., 2017].

Применение офтальмектина экономически выгодно: на каждый рубль затрат при лечении телят хозяйство сохраняет 1,66 руб., при лечении коров – 2,26 руб.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На территории Воронежской и Липецкой областей в популяциях крупного рогатого скота телязиоз имеет широкое распространение с выраженной сезонной и возрастной динамикой. Пик инвазии приходится на июль, с экстенсивностью инвазии соответственно 31,6% и 29,8%. Максимальные показатели инвазии установлены в возрастной группе животных от года до двух лет (ЭИ – 40,8% и 49,4%, ИИ – $8,7 \pm 0,02$ экз. и $11,6 \pm 0,08$ экз. личинок телязий на животное). Выделенные нематоды относятся к виду *Th.rhodesi*.

2. Антимикробная активность офтальмектина для грамположительных бактерий составляет 1,56-6,25 мкг/мл. Наиболее высокую чувствительность к препарату проявляли *Strept. pneumoniae* и *Staph. epidermidis* (1,56-3,12 мкг/мл). Бактерицидные свойства офтальмектина проявляются в концентрациях, двукратно превышающих бактериостатические.

3. Офтальмектин относится к малотоксичным препаратам – IV класс опасности (ГОСТ 12.1.007-76). Среднелетальная доза (ЛД₅₀) при внутрижелудочном введении офтальмектина мышам составила 14 661,6 мг/кг, при накожном нанесении белым крысам – выше 34,0 г/кг. Препарат не обладает аллергенными и местно-раздражающими свойствами, не проявляет эмбриотоксического и тератогенного действия.

4. Офтальмектин в терапевтической дозе и в четыре раза ее превышающей не оказывает негативного влияния на морфологические показатели крови и биохимический статус животных, что свидетельствует о безопасности и хорошей переносимости его крупным рогатым скотом.

5. Сроки убоя животных на мясо, использования молока и другой продукции после применения офтальмектина не ограничены.

6. Терапевтическая эффективность препарата в дозе 0,5-1,0 г/животное один раз в день в течение 5 суток при лечении телязиоза крупного рогатого скота составляет 100%.

7. Экономическая эффективность на рубль затрат при применении офтальмектина телятам составляет 1,66 руб., коровам – 2,26 руб.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для лечения телязиозной инвазии у крупного рогатого скота рекомендуется применять офтальмектин в дозе 0,5 г в конъюнктивальный мешок пораженного глаза один раз в день. Продолжительность лечения составляет от 3 до 5 дней, при осложненном телязиозе – до 7 дней. Для профилактики офтальмектин вводят в той же дозе 1 раз в день 3 дня подряд.

2. Основные научные положения работы и ее практические результаты рекомендуется использовать в производственных условиях ветеринарным специалистам, а также в учебном процессе студентам, аспирантам и научным работникам ветеринарного профиля.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные теоретические выводы и результаты экспериментальных исследований позволяют наметить перспективы дальнейшей разработки темы в условиях Центрального Черноземья России:

- изучение факторов, путей и механизмов передачи возбудителя в современных природно-климатических и экономических условиях ведения животноводства;

- мониторинг видового состава промежуточных хозяев и определение особенностей биологии возбудителя;

- разработка комплексной научно обоснованной системы лечебно-профилактических мероприятий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГЛП – глазная лекарственная пленка

ДВ – действующее вещество

ИИ – интенсивность инвазии

ИЭ – интенсэффективность

КРС – крупный рогатый скот

ЛД (LD) – летальная доза

МБсК – минимальная бактериостатическая концентрация

МБцК – минимальная бактерицидная концентрация

МПА – мясопептонный агар

МПБ – мясопептонный бульон

МПК – минимальная подавляющая концентрация

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭИ – экстенсивность инвазии

ЭЭ – экстенсэффективность

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, В.Е. Влияние альбамелина на организм крупного рогатого скота / В.Е. Абрамов // Тезисы XXVII межвуз. науч.-практ. конф. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 22.
2. Анисимова, Е.И. Спируриды крупного рогатого скота северо-востока Большого Кавказа: дис. ... канд. биол. наук: 03.00.20 / Елена Ивановна Анисимова. – Москва, 1983. – 163 с.
3. Архипов, И. А. Рациональные методы применения противопаразитарных средств в ветеринарии / И. А. Архипов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2005. – № 6. – С. 39-41.
4. Архипов, И.А. Антигельминтики: фармакология и применение / И.А. Архипов. – Москва, 2009. – 406 с.
5. Архипов, И.А. Эффективность накожного применения ивомека против нематод и эктопаразитов крупного рогатого скота. / И.А. Архипов // Тр.ВИГИС. – М., 1992. – Т. 31. – С. 10-15.
6. Атаев, А.М. К телязиозу крупного рогатого скота в Дагестане / А.М. Атаев, У.Б. Атаева, Х.А. Ахмедрабаданов // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2002. – № 3. – С. 37-38.
7. Белименко, В.В. Точечное тепловое воздействие холодноплазменного электрокоагулятора для лечения поражения глаз при телязиозе крупного рогатого скота / В.В. Белименко, П.И. Христиановский // Российский ветеринарный журнал (СХЖ). – 2016. – № 2. – С. 28-30.
8. Беспалова, Н.С. Современные противопаразитарные средства в ветеринарии: учебное пособие. / Н.С. Беспалова – М.: Колосс, 2006. – 192 с.
9. Беспалова, Н.С. Распространение телязиоза крупного рогатого скота на территории Российской Федерации / Н.С. Беспалова, Н.А. Григорьева // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. Междунар. науч. конф. – Москва, 2015. – Вып. № 16. – С. 37-38.

10. Беспалова, Н.С. Особенности эпизоотологии телязиоза крупного рогатого скота в Липецкой области / Н.С. Беспалова, Н.А. Григорьева, Е.О. Возгорькова // Международный научный журнал. – Киев, 2016. – Вып. № 1. Т. 1. – С. 7-8.

11. Беспалова, Н.С. Телязиоз крупного рогатого скота в Воронежской области / Н.С. Беспалова, Н.А. Григорьева, Е.О. Возгорькова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. Междунар. науч. конф. – Москва, 2016. – Вып. № 17. – С. 65-67.

12. Беспалова, Н. С. Пастбищные гельминтозы крупного рогатого скота в Центральном Черноземье России / Н.С. Беспалова, Н.А. Григорьева, Е.О. Возгорькова // Селекционно-генетические и эколого-технологические проблемы повышения долголетнего продуктивного использования молочных и мясных коров: Таврический научный обозреватель. – Брянск, 2016. – № 5 (10). – С. 271-273.

13. Беспалова, Н.С., Григорьева Н.А. Территориально-временные и возрастные границы эпизоотического процесса при телязиозе крупного рогатого скота в Центральном Черноземье России / Н.С. Беспалова, Н.А. Григорьева // Актуальные вопросы ветеринарной медицины и технологии животноводства: мат. науч. и учеб.-метод. конф. проф.-препод. состава, науч. сотрудников и аспирантов ФВМиТЖ. – Воронеж: – ФГБОУ ВО Воронежский ГАУ. – 2017. Вып.6. – С.79-82.

14. Богданова, О.Ю. Основные паразитозы крупного рогатого скота в Ярославской области и меры борьбы с ними / О.Ю. Богданова // Ветеринарная патология. – 2006. – № 3. – С. 104-109.

15. Брюханов, А.А. Иммунокоррекция и лечение конъюнктиво-кератитов у крупного рогатого скота: дис. ... канд. вет. наук: 16.00.05 / Александр Александрович Брюханов. – Троицк, 2005. – 168 с.

16. Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д.П. Хьюстон // М.: Высшая школа, 1991. – С. 119-122.

17. Васильева, В.А. Гельминтофауна животных Мордовского региона / В.А. Васильева, Л.А. Небайкина // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2002. – № 3. – С. 76-77.

18. Веселкин, Г.А. Телязиоз крупного рогатого скота в Сибири, их взаимодействие с промежуточными хозяевами и пути ликвидации телязиоза / Г.А. Веселкин // Тез. докл. на 2-м Всесоюзном съезде паразитоценологов. – Киев, 1983. – С. 62-63.
19. Волков, Ф.А. Опыт применения ивомека в ветеринарии России / Ф. А. Волков, К.Ф. Волков // Новосибирск, 1999. – 35с.
20. Востроилова, Г.А. Параметры острой токсичности препарата для лечения телязиоза крупного рогатого скота / Г.А. Востроилова, Н.А. Григорьева, Л.В. Ческидова // Проблемы и пути развития ветеринарии высокотехнологического животноводства: мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж: Издательство «Истоки», 2015. – С. 115-117.
21. Гаджиев, И.М. Параметры острой токсичности ивермектина / И.М. Гаджиев // Бюлл. Всес. института гельминтологии. – М., 1984. – Вып. 37. – С. 47.
22. Гаджиев, И.М. Изучение мутагенной активности ивермектина методом учета доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках самцов мышей / И.М. Гаджиев // Бюлл. Всес. института гельминтологии. – М., 1985. – Вып. 39. – С.59.
23. Гаджиев, И.М. Эмбриологическое и тератогенное действие ивермектина / И.М. Гаджиев // Бюлл. Всес. Института гельминтологии. – М., 1985. – Вып. 39. – С.14-17.
24. Геращенко, Т.И. Роль и место современных макролидов в лечении бактериальной инфекции / Т.И. Геращенко, Н.А. Геппе, М.А. Гомберг, В.Н. Зими́на, Е.П. Карпов, Р.С. Козлов, Т.Л. Лапина, А.Ю. Овчинников, С.В. Рязанцев, В.М. Свистушкин, А.И. Синопальникова // РМЖ Poly Клиника. Человек и лекарство. – 2014. – № 6. – С. 462-466.
25. Гилман, А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / Под общ. ред. А.Г. Гилмана. – М., Практика, 2006. – 1648 с.
26. Глазунова, Л.А. Особенности телязиозной инвазии у крупного рогатого скота в Тюменской области / Л.А. Глазунова, В.Н. Домацкий, Ю.В. Глазунов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 549.

27. Глазунова, Л.А. Профилактика телязиозов крупного рогатого скота с применением пиретроидов / Л.А. Глазунова, В.Н. Домацкий, Ю.В. Глазунов // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 10. – С. 14-16.
28. Глазунова, Л.А. Телязиоз герефордского скота в Тюменской области / Л.А. Глазунова, Ю.В. Глазунов, А.А. Бахарев // Стратегия развития мясного скотоводства и кормопроизводства в Сибири: мат. научной сессии. – Тюмень, 2013. – С. 11-16.
29. Глазунова, Л.А. Телязиоз крупного рогатого скота и меры его профилактики в условиях Тюменской области / Л.А. Глазунова // Проблемы энтомологии и арахнологии: сб. науч. тр. ВНИИВЭА. – 2002. – № 44. – С. 39-41.
30. Глазунова, Л.А. Телязиоз крупного рогатого скота мясных пород в северном Зауралье / Л.А. Глазунова // Вестник КрасГАУ. – 2014. – № 12. – С. 150-154.
31. Глазунова, Л.А. Телязиоз крупного рогатого скота в Тюменской области и меры борьбы с ним / Л.А. Глазунова // Молодые ученые Сибирского региона – аграрной науке: мат. конф. – Омск, 2003. – С. 15-16.
32. Голубовская, О.А. Применение азитромицина в клинике инфекционных болезней / О.А. Голубовская // Новости медицины и фармации. – Донецк, 2013. – № 9 (460). – С. 8-9.
33. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – Введ. 1997.01.01. – М.: Госстандарт Союза ССР: Изд-во стандартов, 1976. – 4 с.
34. Грацианская, А.Н. Антибиотики в педиатрической практике: азитромицин / А.Н. Грацианская // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, №1-2. – С. 25-28.
35. Григорьева, Н.А. Изучение острой токсичности и безвредности препарата «Офтальмектин» / Н.А. Григорьева, Г.А. Востроилова, Л.В. Ческидова, А.В. Топольницкая // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 10. – С. 76-81.

- 36.** Григорьева, Н.А. Субхроническая токсичность «Офтальмектина» / Н.А. Григорьева, Г.А. Востроилова, А.Ю. Калугина, Г.Г. Чусова, Е.В. Тюрина // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 11. – С. 50-56.
- 37.** Григорьева, Н.А. Некоторые результаты определения токсичности офтальмектина / Н.А. Григорьева // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. Междунар. науч. конф. – Москва, 2017. – Вып. 18. – С. 125-128.
- 38.** Григорьева, Н.А. Изучение алергизирующих свойств офтальмектина / Н.А. Григорьева // Ученые записки УО ВГАВМ. – 2017. – Т. 2, вып. 2. – С. 40-43.
- 39.** Григорьева, Н.А. Определение раздражающего действия офтальмектина / Н.А. Григорьева // Вестник Воронежского государственного аграрного университета. – 2017. – № 3. – С. 75-81.
- 40.** Гусейнов, Н.Г. Телязиоз крупного рогатого скота / Н.Г. Гусейнов// Ветеринария. – 2010. – № 2. – С. 33-35.
- 41.** Гусов, Р.М., Некоторые аспекты изучения антихламидийной активности глазного азитромицина / Р.М. Гусов, И.В. Куралова, Б.А. Гусова // Научные ведомости: серия медицина и фармация. – 2013. – №4 (147), вып. 21. – С. 214-218.
- 42.** Далгиш, Р. Реализация и эффективность некоторых препаратов группы ивомека / Р. Далгиш // Актуальные проблемы ветер.: мат. Междунар. конф. – Барнаул, 1995. – С. 203.
- 43.** Даугалиева, Э.Х. Влияние Ивермека на показатели иммунного ответа у животных / Э.Х. Даугалиева, С.В. Семенов, Д.А. Жемеричкин, С.А. Староверов // Ветеринария. – 2000. – № 12. – С. 26-28.
- 44.** Дашиминаяев, Б.Ц. Телязиозы крупного рогатого скота в Читинской области и меры борьбы с ними: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 03.00.19 / Баир Цырендоржиевич Дашиминаяев. – Чита, 2001. – 20 с.
- 45.** Демилова, Д.И. Гельминтофауна крупного рогатого скота Чеченской Республики / Д.И. Демилова // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2011. – № 12. – С. 165-168.

46. Деркач, С.В. К вопросу профилактики телязиозов крупного рогатого скота / С.В. Деркач // ВНИИВЭА: сб. научных трудов. – Тюмень, 2007. – № 48. – С. 11-16.
47. Деркач, С.В. Сравнительная оценка эффективности препаратов на основе макроциклических лактонов при гельминтозах мясного скота породы лимузин / С.В. Деркач // ВНИИВЭА: сб. научных трудов. – Тюмень, 2007. – № 48. – С. 40-42.
48. Деркач, С.В. Терапия и профилактика телязиозов крупного рогатого скота / С.В. Деркач, Г.С. Сивков, В.Н. Домацкий, Л.А. Глазунова, Н.И. Белецкая, Ю.В. Глазунов: рекомендации. – Тюмень, 2007. – 32 с.
49. Емельянова, Н.Б. Изучение эмбриотропного действия ивермектина / Н.Б. Емельянова, Н.А. Самойловская // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2014. – № 15. – С. 95-99.
50. Емельянова, Н.Б. Оценка эмбриотоксического и тератогенного действия ивермектина у лабораторных животных / Н.Б. Емельянова, Н.А. Самойловская // Российский паразитологический журнал. – 2014. – № 2. – С. 98-103.
51. Енгашев, С.В. Усовершенствование мер борьбы с телязиозами крупного рогатого скота в Нечерноземной зоне России: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 03.00.19 / Сергей Владимирович Енгашев. – Москва, 1992. – 18 с.
52. Енгашев, С.В. Экспериментальное изучение полимерных плёнок с антгельминтиками для лечения заболеваний инвазионной этиологии / С.В. Енгашев, Л.Ф. Кузнецова, В.И. Тараканов, Е.П. Копенкин // Тр. Всесоюз. научно-исслед. и испытательного института медицинской техники. – М., 1991. – Вып. 14. – С. 57 - 60.
53. Енгашева, Е.С. Кинетика и динамика выведения ивермектина из организма овец после применения препарата иверлонг / Е.С. Енгашева, С.В. Русаков // Российский паразитологический журнал. – 2013. – № 4. – С. 100-102.
54. Енгашева, Е.С. Острая токсичность препарата иверлонг, созданного на основе биоразлагаемых полимеров / Енгашева Е.С // Теория и практика паразитарных болезней животных: мат. докл. науч. конф. – 2013. – № 14. – С. 142-145.

- 55.** Енгашева, Е.С. Препарат пролонгированного действия Иверлонг, его фармако-токсикологические и акарицидные свойства / Е.С. Енгашева, С.В. Русаков // Международный научно-практический журнал. – 2013. – Вып. 11-3 (18). – С. 59-61.
- 56.** Загребин, А.И. Пастбищные мухи (Diptera Cyclorhina) Среднего и Южного Урала (фауна, экология, меры борьбы): автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.19 / Андрей Иванович Загребин. – Алма-Ата, 1989. – 17 с.
- 57.** Золотухина, Л.З. Эффективность Ивермек-геля при лечении телязиоза крупного рогатого скота / Л. З. Золотухина, О. В. Арустамова, А. Н. Дробин // Актуал. пробл. инваз., инфекц. и незараз. патологии животных. – Ставрополь, 2003. – С. 48-50.
- 58.** Зубаирова, М.М. Зараженность крупного рогатого скота телязиями в разрезе вертикальной поясности Дагестана / М.М. Зубаирова, А.М. Атаев, Н.Т. Карсаков // Российский паразитологический журнал, 2008. – № 3. – С 1-4.
- 59.** Каденации, А.Н. Материалы по телязиозу крупного рогатого скота / А.Н. Каденцин, Г.С. Бумакова // Научные труды Омского вет. ин-та. – Омск, 1971. – Вып. 2. – Т. 28. – С. 73-76.
- 60.** Кармалиев, Р.С. Гельминтозы крупного рогатого скота Западного Казахстана и меры борьбы с ними (эпизоотология, терапия, резистентность к антгельминтикам): автореф. дис. ... докт.вет. наук: 03.02.11 / Рашид Сагитович Кармалиев. – Москва, 2011. – 49 с.
- 61.** Кирпанаева, Е. А. Эффективность отечественных препаратов при нематодозах молодняка крупного рогатого скота / Е. А. Кирпанаева // Ветеринария и кормление, 2009. – № 6. – С. 56-58.
- 62.** Кленова, И.Ф. Ветеринарные препараты в России / И.Ф. Кленова [и др.] // Справочник. – М., Сельхозиздат, 2004. – Т. 1. – С. 367-517.
- 63.** Клесов, М.Д. Эпизоотология и терапия телязиоза крупного рогатого скота / М.Д. Клесов // Ветеринария. – 1949. – № 4. – С. 9–12.

64. Клесов, М.Д. Профилактика телязиоза крупного рогатого скота в летний период / М.Д. Клесов, А.В. Алфимова // Тр. Украинский ин-т эксперим. вет. – 1952. – Т. 19. – С. 237-243.
65. Копенкин, Е. П. Диагностика, лечение и профилактика инфекционного и инвазионного кератоконъюнктивитов крупного рогатого скота: автореф. дис..... докт. ветер. наук: 16.00.05, 16.00.03 / Евгений Павлович Копенкин. – Москва, 2000. – 40 с.
66. Косарев, В.В. Клиническая фармакология / В.В. Косарев, В.С. Лотков, С.А. Бабанов // Ростов-на-Дону: Феникс. – 2008. – 348 с.
67. Косарев, В.В. Клиническая фармакология макролидов / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // Мед. вестник, 2012. – 5 октября. – С.14-15.
68. Котельников, Г.А. Гельминтологические исследования животных и окружающей среды / Г.А. Котельников // Москва. – 1984. – 208 с.
69. Красильникова, А.В. Сравнительная эффективность генериков азитромицина при внебольничной пневмонии у взрослых (клинические и фармакоэкономические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Анна Викторовна Красильникова. – Волгоград, 2004. – 24 с.
70. Крастин, Н.И. Телязиозы крупного рогатого скота и меры борьбы с ними / Н.И. Крастин // Тр. ВИГИС, 1953. – № 5. – С. 175-181.
71. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин: Учебное пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.
72. Лукашова, Е. Телязиоз глаз и меры борьбы с ним / Е. Лукашова, И. Молчанов, Б. Виолин // Животновод России, 2002. – № 6. – С. 32-33.
73. Майчук, Ю.Ф. Методы лечения больных бактериальными конъюнктивитами и кератитами сульфамиридазином на полимерной основе / Ю.Ф. Майчук, В.И. Поздняков, И.Ф. Тишина: метод. указ. – М., 1970. – С. 1-21.
74. Майчук, Ю.Ф. О глазных лекарственных пленках с канамицином / Ю.Ф. Майчук, Г.Л. Хромова // Вестник офтальмологии. – 1977. – № 6. – С. 61-62.

75. Методика определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий / Ю.Е. Шатохин, И.Н. Никитин, П.А. Чулков, В.Ф. Воскобойник. – М.: МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 1997. – 36 с.

76. Методические рекомендации. Методы лабораторной специфической диагностики профессиональных аллергических заболеваний химической этиологии. (утв. Минздравом СССР 25.12.1979 № 10-8/94). – М., 1994. – 25 с.

77. Методические рекомендации по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных / М.И. Рецкий [и др.] – Воронеж, 2005. – 94 с.

78. Методические указания по отбору, испытаниям и оценке антибактериальных химиопрепаратов среди соединений различных химических классов. Новые методы исследований по проблемам ветеринарной медицины / Н.А. Лагуткин [и др.] – Ч. IV. – 2008. – С.465-489.

79. Митрохин, С.Д. Азитромицин: обоснованность применения в терапии различной этиологии инфекционной патологии / С.Д. Митрохин // «Трудный пациент». – 2009. – Т. 7, № 4-5. – С. 53-58.

80. Мухамадиев, С.А. Видовой состав телязий крупного рогатого скота и их распространение в республиках Средней Азии / С.А. Мухамадиев // Пробл. паразитологии. – Киев, 1975. – С. 53-54.

81. Мухамадиев, С.А. Гельминты крупного рогатого скота и яков Таджикистана / С.А. Мухамадиев // Душанбе, 1981. – 184 с.

82. Нехаенко, А.В. Сезонная активность зоофильных мух – промежуточных хозяев телязий в условиях Беларуси / А.В. Нехаенко, В.М. Карпич // Паразитология в XXI веке – проблемы, методы, решения: мат. IV Всероссийского съезда паразитологического общества при Российской академии наук. - Санкт-Петербург, 2008. – С. 210-213.

83. Нехаенко, А.В. Телязиоз крупного рогатого скота (этиология, эпизоотология, патогенез, терапия и профилактика): автореф. дис. ... канд. вет. наук: 03.00.19 / Александр Владимирович Нехаенко. – Минск, 1997. – 18 с.

84. Огородников, А. В. Нематодозы крупного рогатого скота Среднего Предуралья и обоснование оптимальных схем дегельминтизаций: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 03.00.19 / Андрей Владиславович Огородников. – Москва, 2001. – 25 с.

85. Осянина, М.Н. Подострая токсичность препарата Азитронит / М.Н. Осянина, В.Е. Абрамов, Н.Б. Емельянова, А.В. Балышев, С.В. Новикова // Ветеринарный врач. – 2014. – № 6. – С. 18-21.

86. Ошхунов, А.К. Эколого-фаунистическая характеристика гельминтозов яков в условиях Кабардино-Балкарской Республики / А.К. Ошхунов, А.Б. Фиапшева, А.А. Диданова // Извест. Оренбургского ГАУ. – 2013. – № 1 (39) – С. 234-236.

87. Пламб, Дональд К. Фармакологические препараты в ветеринарной медицине / Дональд К. Пламб // Перев. с англ. Е.И. Осипова. – М.: Аквариум ЛТД, 2002. – 856 с.

88. Поживил, А.И. Офтальмо-гель: эффективное средство для лечения телязиоза крупного рогатого скота. 03 марта 2013 г [Электронный ресурс] URL: <https://vetapteka.sumy.ua/a106482-oftalmo-gel-effektivnoe.html> (Дата обращения: 20.10.2017 г).

89. Пономарев, Н.М. Гельминтофауна нематод, паразитирующих у крупного рогатого скота Алтая / Н.М. Пономарев, А.В. Самобочий // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2001. – № 2. – С. 199-200.

90. Попов, Ю.Г. Летние проблемы животноводства: телязиоз [Электронный ресурс] URL: <http://zoovetcnab.ru/lechenie-telyazioza> (Дата обращения: 20.10.2017 г).

91. Приказ Минздрава РФ от 19-06-2003 267 об утверждении правил лабораторной практики [Электронный ресурс] URL: <http://www.findpatent.ru/patent/226/2268731.html> (Дата обращения: 14.09.2017 г).

92. Протасовицкая, Р.Н. Ассоциации паразитов крупного рогатого скота на территории Белорусского Полесья // Р.Н. Протасовицкая // Паразитарные сис-

темы и паразитоценозы животных: мат. V науч.-практ. конф. Международной ассоциации паразитологов. – Витебск, 2016. – С. 141-144.

93. Противотелезиозная мазь «Альтел»: патент UA 51188 / Федорова О.В., Пономаренко В.Я., Машкей И.А. – заявитель и патентообладатель Харьковская государственная ветеринарная академия. – 2002010712. – Опубликовано 15.11.2002. – Бюл. №11. – 3 с.

94. Прохорова, И.А. Новые отечественные препараты для терапии и профилактики паразитарных болезней животных (противопаразитарные и фармако-токсикологические свойства): автореф. дис. ... докт. вет. наук: 03.02.11, 06.02.03 / Ирина Анатольевна Прохорова. – Москва, 2010. – 44 с.

95. Радионов, А.В. Видовой состав нематод крупного рогатого скота в Центральной зоне Европейской части России / А.В. Радионов, И.А. Архипов, Ю.Е. Григорьев // Труды Всероссийского института гельминтологии им. К.И. Скрябина. – 2006. – Т. 44. – С. 187–190.

96. Радионов, А.В. Распространение нематодозов крупного рогатого скота при разной технологии содержания в России / А.В. Радионов, И.А. Архипов // Российский паразитологический журнал. – 2010. – № 4. – С. 54-58.

97. Радионов, А.В. Структура популяции основных видов нематод у крупного рогатого скота разного возраста в Центральной зоне России / А.В. Радионов, И.А. Архипов // Российский паразитологический журнал. – 2012. – № 2. – С. 61-65.

98. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.

99. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. В.П. Фисенко. – М.: Ремедиум, 2000. – 398 с.

100. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – 2-е изд. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с.

101. Сапунов, А.Я. Телязиоз импортного герефордского скота в северо-западном регионе Кавказа / А.Я. Сапунов, А.Н. Турченко, О.Б. Петрик // Ветеринария. – 2010. – № 12. – С. 31-32.

102. Сафарова, М.И. Азитронит – новый безопасный препарат для лечения поросят, больных гастроэнтеритом / М.И. Сафарова, Л.М. Кашковская // Эффективное животноводство. – 2015. – № 1 (111). – С. 40-41.

103. Сафиуллин, Р. Т. Комплексная программа оздоровления крупного и мелкого скота от паразитарных болезней / Р. Т. Сафиуллин, А. В. Семенычев // Ветеринария. – 2012. – № 10. – С. 9-12.

104. Сафиуллин, Р. Т. Комплексный подход к борьбе с паразитарными болезнями жвачных животных / Р. Т. Сафиуллин // Ветеринария. – 2005. – № 8. – С. 8-11.

105. Сафиуллин, Р.Т. Экономическое значение паразитарных болезней крупного рогатого скота / Р.Т. Сафиуллин // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2002. – № 3. – С. 297-299.

106. Семенов, С.В. Новая лекарственная форма ивермектина, ее фармакологические свойства и эффективность при лечении паразитарных болезней животных: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 16.00.04 / Сергей Вячеславович Семенов. – Москва, 2009. – 21 с.

107. Семеряк, Е.В. Патоморфологические признаки токсичности и отдаленные эффекты действия ивермектина на организм животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 16.00.02, 16.00.04 / Елена Васильевна Семеряк. – Омск, 2009. – 18с.

108. Сивков, Г.С. Видовой состав возбудителей и распространение телязиозов крупного рогатого скота на юге Тюменской области / Г.С. Сивков, В.Н. Домацкий, Л.А. Глазунова // Проблемы энтомологии и арахнологии: сб. науч. трудов ВНИИВЭА. – Тюмень, 2005. – Вып. 47 – С. 114-118.

109. Сивков, Г.С. Влияние ивомека и фармацина на показатели иммунного ответа у животных / Г.С. Сивков, В.В. Яковлева, И.А. Чашкова, Н.И. Белецкая и др. // Ветеринария. – 1998. – № 5. – С. 29-31.

110. Сивков, Г.С. Эпизоотология телязиозов крупного рогатого скота в Тюменской области / Г.С. Сивков, В.Н. Домацкий, Л.А. Глазунова // Проблемы энтомологии и арахнологии: сб. науч. трудов ВНИИВЭА. – Тюмень, 2003. – Вып. 45. – С. 164-168.

111. Сидоркин, В. А. Ивермек: фармакологические свойства и опыт применения / В. А. Сидоркин // Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные. – 2006. – № 2. – С. 8-10.

112. Сидоркин, В.А. Определение токсичности препарата «Ивермек» / В.А. Сидоркин // Новые фармакологические средства для животноводства и ветеринарии. – Краснодар, 2001. – Т. 1 – С. 145-146.

113. Сидоркин, В.А. Токсикологические характеристики препарата Ивермек-спрей / В.А. Сидоркин, А.В. Яковлев // Ветеринарная медицина. Современные проблемы и перспективы развития: материалы Междунар. науч.-практ. конф. – Саратов, 2010 – С. 481-485.

114. Симакова, А.В. Общая паразитология: учебн. пособие / А.В. Симакова, Н.В. Полторацкая, Т.Ф. Панкова. – Томск: Издательский Дом Томского государственного университета, 2016. – 152 с.

115. Синопальников, А.И. Безопасность макролидных антибиотиков: критический анализ / А.И. Синопальников, И.В. Андреева, О.У. Стецюк // Клиническая медицина. – 2012. – № 3. – С. 23-30.

116. Синопальников, А.И. Макролиды: современная концепция применения / А.И. Синопальников, И.А. Гучев // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11 – С. 88-93.

117. Способ лечения конъюнктивокератитов у крупного рогатого скота: патент РФ 2268731 / Панинский, С.М., Черванев В.А, Слесаренко Н.А. – заявитель и патентообладатель ФГОУ ВПО МГАВМиБ им. К.И. Скрябина. – 2004125085/14. – Опубликовано 27.01.2006. – Бюл. №3. – 5 с.

118. Способ лечения телязиоза животных: патент РФ 2426550 С1 / Сивков Г.С., Домацкий В.Н., Глазунова Л.А., Глазунов Ю.В. – заявитель и патентообла-

датель ГНУ ВНИИВЭА. – 2010129410/15. – Опубликовано 20.08.2011. – Бюл. №23. – 6 с.

119. Способ лечения телязиоза крупного рогатого скота: патент РФ 2613145 С1 МПК А61К31/ 7048 / Шабунин С.В., Востроилова Г.А., Близнецова Г.Н., Рогачева Т.Е., Ческидова Л.В., Беспалова Н.С., Григорьева Н.А., Возгорькова Е.О. – заявитель и патентообладатель ГНУ ВНИВИПФиТ. – 2016106700. – Опубликовано 15.03.2017. – Бюл. №8. – 9 с.

120. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета при Президиуме РАМН, 2010 г. [Электронный ресурс] URL: <http://www.rspor.ru/index.php?mod1=preparats&mod2=db2> (Дата обращения: 14.03.2016 г).

121. Страчунский, Л.С. Клиническая фармакология макролидов / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов // РМЖ. Антибиотики. – 1997. – Т. 5, № 21.– С. 177-181.

122. Страчунский, Л.С. Макролиды в современной клинической практике / Л.С. Страчунский, С.Н. Козлов // Смоленск: СГМА, 2007. – С. 643.

123. Теплова, Н.В. Антихеликобактерная терапия язвенной болезни азитромицином и амоксициллином / Н.В. Теплова, Н.Н. Теплова // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 68-70.

124. Трахтенберг, И.М. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель и др.; Под ред. И.М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 208 с.

125. ТУ 9337-036-16923913-2010, инструкция по применению от 30.12.2010 г., регистрационного удостоверения лекарственного препарата для ветеринарного применения 35-3-6.0-0116№ПВР-3-6.0/02662 от 30.12.2010 г.

126. Тягнибедина, Н.И. Фармако-токсикологические свойства и терапевтическая эффективность инъекционной формы азитромицина: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 06.02.03 // Наталья Игоревна Тягнибедина. – Москва, 2013. – 22с.

127. Федорова, А.В. Телязиоз крупного рогатого скота хозяйств лесостепной зоны Украины / А.В. Федорова, В.Я. Пономаренко // Тез. докл. 12-й конф. Укр. акад. наук., 10-12 сентября. – Севастополь, 2002. – С. 113-114.

128. Федорова, А.В. Интенсивность поражения телязьями по результатам послезабойной экспертизы глаз крупного рогатого скота и морфологическая характеристика возбудителей / А.В. Федорова // Проблемы зооинженерии и вет. медицины: сб. науч. работ, приуроч. к 150-летию со дня основания ХЗВИ. – Харьков, 2001. – Вып. 9 (33), ч.1. – С. 177-182.

129. Федорова, А.В. Распространение телязиозной инвазии в некоторых хозяйствах Харьковской области / А.В. Федорова // Вестник Сумского ГАУ. – Сумы, 2001. – Вып. 6. – С. 117-121.

130. Федорова, А.В. Телязиозно-микробные ассоциации полостей глаз крупного рогатого скота / А.В. Федорова, В.Я. Пономаренко, Т.Ю. Трускова, Л.А. Бондарь // Вет. медицина: межвед. темат. науч. сб. – Харьков, 2002. – Вып. 80. – С. 629-636.

131. Федорова, А.В. Эффективность применения некоторых препаратов и их форм при телязиозе крупного рогатого скота / А.В. Федорова // Вестник Белощерковского ГАУ. – Белая Церковь, 2002. – Вып. 21. – С. 236-241.

132. Федорова, А.В. Телязиоз крупного рогатого скота в условиях лесостепной зоны Украины (эпизоотология, лечебно-профилактические мероприятия): автореф. ... канд. вет. наук: 16.00.11 / Алена Владимировна Федорова. – Киев., 2004. – 18 с.

133. Хлопицкий, В. П. Влияние ивермага® на организм крупного рогатого скота / В. П. Хлопицкий // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – 2005. – № 6. – С. 376-377.

134. Христиановский, П.И. Использование инъекционных нематоцидов для лечения и профилактики телязиоза крупного рогатого скота / П.И. Христиановский, И.В. Зинин, В.В. Белименко // Российский ветеринарный журнал (СХЖ). – 2016. – № 1. – С. 35-37.

135. Христиановский, П.И. Методические положения по диагностике, лечению и профилактике при телязиозах крупного рогатого скота / П.И. Христиановский, В.В. Белименко, И.В. Зинин // Российский ветеринарный журнал (СХЖ). – 2016. – № 2. – С. 5-8.

136. Христиановский, П.И. Телязиозы крупного рогатого скота (ретроспектива и современность) / П.И. Христиановский, В.В. Белименко, И.В. Зинин // Российский ветеринарный журнал. – 2014. – № 1. – С. 36-38.

137. Хромов, Г.Л. Синтез и модификация водорастворимых эластичных полимеров на основе полиакриламида и других виниловых соединений / Г.Л. Хромов, А.Б. Давыдов, Д.В. Демина // Тр. ХУШ Всесоюз. конф. по высокомолекулярным соединениям. – Москва, 1969. – С. 7-8.

138. Хромов, Г.Л. Совместная полимеризация виниловых гетероциклических мономеров и производных акриловой кислоты при получении биорастворимых полимеров / Г.Л. Хромов, А.Б. Давыдов // Тр. ХУШ Всес. конф. по высокомолекулярным соединениям. – Казань, 1973. – С. 18-19.

139. Хромова, Л.А. *Musca Osiris* – новый промежуточный хозяин *Thelaziatulosa* / Л.А. Хромова, С.А. Мухамадиев // Паразитология. – 1987. – № 21 (1). – С. 58-59.

140. Черепанов, А.А. Дифференциальная диагностика гельминтозов по морфологической структуре яиц и личинок возбудителей / А.А. Черепанов, А.С. Москвин, Г.А. Котельников, В.М. Хренов. – М., 1999. – 76 с.

141. Шарафутдинов, Д.А. Разработка лечебных мероприятий при конъюнктивно-кератитах животных: автореф. дис. ... канд. вет. наук: 06.02.04 / Динар Альфисович Шарафутдинов. – Троицк, 2014. – 24 с.

142. Шарафутдинов, Д.А. Определение антимикробной активности различных концентраций препарата Конкерит и его бактериостатического влияния на микробные культуры / Д.А. Шарафутдинов // Теоретические и практические вопросы развития научной мысли в современном мире: мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Уфа, 2013. – Т. 12. – С. 238-240.

143. Шарафутдинов, Д.А. Распространение, клинические признаки конъюнктивно-кератита крупного рогатого скота и экономический ущерб в ОАО «Заволжье» Кайбицкого района Республики Татарстан / Д.А. Шарафутдинов // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т. 215. – С. 359-362.

144. Яковлев, А.В. Ивермек-гель: определение остаточных количеств ивермектина в органах и тканях кроликов / А.В. Яковлев, В.А. Сидоркин // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – Москва, 2010. – Вып. 11. – С. 513-515.

145. Яковлев, А.В. Изучение переносимости препарата «Ивермек-гель» на кроликах / А.В. Яковлев, В.А. Сидоркин // Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями: мат. докл. науч. конф. – Москва, 2010. – Вып. 11. – С. 517.

146. Ятусевич, И. А. Авермектины в комплексе мероприятий по корреляции паразитарных систем животных / И. А. Ятусевич, В. А. Самсонович, А. И. Ятусевич, С. И. Стасюкевич, Е. Л. Братушкина, В. В. Петрукович, М. П. Синяков, Е. О. Ковалевская, Т. Н. Смаглей // Паразитарные системы и паразитоценозы животных: мат. V науч.-практ. конф. Международной ассоциации паразитологов. – Витебск, 2016. – С. 218-224.

147. Al-Alousi, T.I. Incidence of the spirurid, *Thelazia Bosc*, 1819 in Iraq / T.I. Al-Alousi, R.H. Raheef, N.J. Al-Khafagy // J Parasitol. – 1983. – № 69 (2). – P. 359.

148. Alvinerie, M. Ivermectin in goat plasma and milk after subcutaneous injection / M. Alvinerie, J.F. Sutra, P. Galtier // Vet Res. – 1993. – N 24. – P. 417-421.

149. Anon, W. Hat next now horn lies are resistant to ear tags / W. Anon // Progressive Farmer. – 1985. – № 5. – P. 46-49.

150. Arbuckle, J.B. A survey of thelazia worms in the eyelids of British cattle / J.B. Arbuckle, L.F. Khalil // Vet. Rec. – 1978. – V. 102 (10). – P. 207-210.

151. Arena, J.P. The mechanism of action of avermectins in *Caenorhabditis elegans*: correlation between activation of glutamate-sensitive chloride current, membrane binding, and biological activity / J.P. Arena, K.K. Liu, P.S. Paress, E.G. Frazier, D.F. Cully, H. Mrozik, J.M. Schaeffer // J. Parasitol. – 1995. – № 81. – P. 286-294.

152. Armour, J. Persistent anthelmintic activity of ivermectin in cattle / J. Armour, K. Bairden, A.F. Batty, C.C. Davison, D.B. Ross // *The Veterinary Record*. – 1985. – № 116. – P. 151-153.

153. Atsushi, M. Experimental study of pharmacokinetics of external, whole-body bathing application of ivermectin/ Atsuschi Miyajima, Masayo Komoda, Keita Akagi, Kaoru Yuzawa, Takashi Yoshimasu, Yosuke Yamamoto and Takashi Hirota // *The Journal of Dermatology*. – 2015. – № 42. – I.1 – P. 87-89.

154. Azithromycin. Drug Facts and Comparisons. Available from Wolters Kluwer Health, Ins. Accessed. – 2005. – 3/16/05.

155. Ballow, C. Azithromycin, the first azalide antibiotic / C. Ballow, G. Amsden // *Ann. Pharmacother.* – 1992. – № 26. – P. 1253-1261.

156. Benz, G.W. Anthelmintic activities of ivermectin against immature and adult *Dictyocaulus viviparus* / G.W. Benz, J.V. Ernst, J.R. Egerton // *Amer. J. Vet. Res.* – 1984. – V.45. – № 4. – P. 771-772.

157. Benz, G.W. Use of ivermectin in cattle, sheep, goats, and swine. In: Campbell, W.C. (Ed.), *Ivermectin and Abamectin* / G.W. Benz, R.A. Roncalli, S.J. Gross // Springer-Verlag, New York. – 1989. – P. 215-229.

158. Bespalova, N. S., Grigorieva N. A. The main pasture helminth infections of cows in the central black earth region of Russia / N.S. Bespalova, N.A. Grigorieva // 3rd International VETistanbul Group Congress May 17-20. – 2016, Sarajevo, Bosnia and Herzegovina. – P. 240.

159. Betz, L. Developmental changes in metabolism and transport properties of capillaries isolated from rat brain / L. Betz, G.N. Goldstein // *J.Physiolog.* – 1981. – V.312. – № 2. – P. 365-376.

160. Blondeau, J.M. The macrolides / J.M. Blondeau, E. DeCarolis, K.L. Metzler et al. // *Expert OpinInvestig Drugs*. – 2002. – V. 11 – P. 189-215.

161. Bremner, K.C. Persistence of the anthelmintic activity of ivermectin in calves / K.C. Bremner, D.A. Berrie, I.K. Hotson // *The Veterinary Record*. – 1983. – № 113. – P. 569.

162. Brent, R.L. Definition of a terratogen and the relationship of teratogenicity to carcinogenicity / R.L. Brent // *Teratol.* – 1986. – V. 34. – № 3. – P. 359-360.

163. Burkhart, C.N. Ivermectin: an assessment of its pharmacology, microbiology and safety / C.N. Burkhart // *Vet Hum Toxicol.* – 2000. – № 42. – P. 30-35.

164. Campbell, Ed. W.C. Ivermectin&Abamectin / W.C. Ed. Campbell // N.-Y.; Berlin; London; Paris; Tokyo: Springer-Verlag. – 1989.

165. Campbell, W.C. Ivermectin: a review of efficacy and safety / W.C. Campbell, G.W. Benz // *J.Vet. Pharmacol. and Therap.* – 1984. – V.7 – № 1. – P. 1–16.

166. Campbell, W.C. Ivermectin: a review of efficacy and safety / W.C. Campbell, G.W. Benz // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* – 1984. – № 7. – P. 1-16.

167. Carbon, C. The treatment of newer macrolides in the treatment of community-acquired respiratory tract infection. A review of experimental and clinical data / C. Carbon, M.D. Poole // *J Chemother.* – 1999. – V.11 – P. 107-18.

168. Carmichael, I.H. The use of ivermectin in the control of bovine thelaziosis / I.H. Carmichael, M.D. Soli, H. Scherer // 11-th Conf. World Assoc. for the Advancement of Vet. Parasitol. – Rio de Janeiro, 1985. – P. 106.

169. Cerkvenik, V. Ivermectin pharmacokinetics in lactating sheep / V. Cerkvenik, I. Grabnar, V. Skubic, D.Z. Doganoc, W.M. Beek, H.J. Keukens, M. Drobnic Kosorok, M. Pogacnik // *Vet Parasitol.* – 2002. – № 104. – P. 175-185.

170. Chabala, J.C. Ivermectin, a new broad-spectrum antiparasitic agent / J.C. Chabala, H. Mrozik, R.L. Tolman, P. Eskola, A. Lusi, L.H. Peterson, M.F. Woods, M.H. Fisher // *J. Med. Chem.* – 1980. - № 23. – P. 1134-1136.

171. Cheeseman, C.L. High-affinity ivermectin binding to recombinant subunits of the *Haemonchus contortus* glutamate-gated chloride channel / C.L. Cheeseman, N.S. Delany, D.J. Woods, A.J. Wolstenholme // *Mol Biochem Parasitol.* – 2001. – № 114. – P. 161-168.

172. Chirico, J. Prehibernating *Musca autumnalis* (Diptera: Muscidae) – an overwintering host for parasitic nematodes / J. Chirico // *Veterinary Parasitology.* – 1994. – V. 52 (Issues 3-4). – P. 279-284.

173. Chiu, L. Absorption, tissue distribution and excretion of tritium-labeled ivermectin in cattle, sheep and rat / L. Chiu, M.L. Green, F.P. Baylis, D. Eline, A. Rosegay, H. Meriwether, T.A. Jacob // *J. Agric Food Chem.* – 1990. – № 38. – P. 2072-2078.

174. Chiu, S.L. Metabolism and tissue residues in Ivermectin and Abamectin (Campbell WC ed.) / S.L. Chiu, A.Y.H. Lu // Springer, New York. – 1989. – P. 131-143.

175. Cirard, A. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection / A. Cirard, C. Cimochoowski, J. Faiella // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1996. – V. 37 (Suppl. C.). – P. 9-19.

176. Clive, D. Laboratory procedure for assessing specific locus mutations at the TK locus in cultured L5178Y mouse lymphoma cells / D. Clive, J.A. Spector // *Mutat. Res.* – 1975. – V. 31. – № 1. – P. 17-29.

177. Culic, O. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects / O. Culic, V. Erakovic, I. Cepelak et al. // *Eur. J. Pharm.* – 2002. – V. 450 – P. 277-289.

178. Cully, D.F. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channels from *Caenorhabditis elegans* / D.F. Cully, D.K. Vassilatis, K.K. Liu, P.S. Parness, L.H.T. Van der Ploeg, J.M. Schaeffer, J.P. Arena // *Nature.* – 1994. – № 371. – P. 707-711.

179. DesCotcaux, L. Evaluation of the impact of parasite control with the IVO-MEC SR bolus given at breeding age on first lactation yield in Holstein heifers / L. DesCotcaux, M. Doucet, V. Caldwell // *Veter. Parasitol.* – 2001. – V. 98. – № 4. – P. 309-314.

180. Djokic, S. Antibacterial in vitro evaluation of 10-dihydro-10-deoxy-11-azaerythromycin A: synthesis and structure activity relationship of its acyl derivatives / S. Djokic, G. Kobrehel, G. Lazarevski // *J. Antibiot.* – 1987. – V.40. – P. 1006-1015.

181. Djungu, D.F. *Thelazia rhodesii* infection on cattle in Kupang district / D.F. Djungu, E.B. Retnani, Y. Ridwan // *Trop Biomed.* – 2014. – V 31 (4). – P. 844-852.

182. Duce, I.R. Actions of dihydroavermectin B1a on insect muscle / I.R. Duce, R.H. Scott // *Br J. Pharmacol.* – 1985. – № 85. – P. 395-401.

183. Dukes, Ed. *Meyler's side effects of drugs*. 13-th ed. MNG / Ed. Dukes // Elsevier Science. – 1996. – V. 693. – P. 744.

184. Dybas, R.A. *Pestic. chem.: Hum. Welfare and the environ* / R.A. Dybas // *Proc. 5-th Ynt. Congr. Kyoto, 29 Aug. – 4 Sept. 1982 – Oxford, 1983.*

185. Egerton, J. R. Prophylaxis of nematode infections in cattle with an indwelling ruminoreticular ivermectin sustained release bolus / J. R. Egerton, D. B. Suchayda, C. N. Eary // *Veter. Parasitol.* – 1986. – V. 22. – № 1-2. – P. 65-67.

186. EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) Committee for veterinary medicinal products. Ivermectin (Modification of Maximum Residue Limits). Summary report (5). EMEA/MRL/915/04-FINAL. November 2004.

187. Geary, T.G. *Haemonchus contortus*: ivermectin-induced paralysis of the pharynx / T.G. Geary, S.M. Sims, E.M. Thomas, L. Vanover, J.P. Davis, C.A. Winterrowd, R.D. Klein, N.F. Ho, D.P. Thompson // *Exp Parasitol.* – 1993. – № 77. – P. 88-96.

188. Geden, J.C. Bovine thelaziasis in Massachusetts / J.C. Geden, J. Stoffolano // *The Cornell Veterinarian.* – 1980. – V. 70 (4). – P. 344-359.

189. Ghirotti, M. *Thelazia rhodesii* (Desmarest, 1828) in cattle of Central Province, Zambia / M. Ghirotti, D.S. Iliamupu // *Parassitologia.* – 1989. – V. 31 (2-3). – P. 231-237.

190. GialdroniGrassi, G. Clinical application of macrolides and azalides in *Legionella*, *Mycoplasma*, and *Chlamydia* respiratory infections. In: *New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice* / G. GialdroniGrassi, C. Grassi // *Neu HC, Young LS, Zinner SH, Acar JF. (Eds.). New York, etc. – 1995. – V. 95 – P.119.*

191. Giangaspero, A. *Thelazia gulosa* Railliet & Henry, 1910 and *T. skrjabini* Erschow, 1828 infection in southern Europe (Italia) / A. Giangaspero, D. Otranto, N. Vovlas, V. Puccini // *Parasite.* – 2000. – V. 7(4). – P. 327-329.

192. Giangaspero, A. Ecology of *Thelazia* spp. in cattle and their vectors in Italy / A. Giangaspero, D. Traversa, D. Otranto // *Parassitologia.* – 2004. – V. 46 (1-2). – P. 257-259.

- 193.** Gordon, E. Rationale for single and high dose treatment regimens with azithromycin / E. Gordon, J. Blumer // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – V. 23. – P. 102-107.
- 194.** Greene, B.M. Comparison of ivermectin and diethylcarbamazine in the treatment of onchocerciasis / B.M. Greene, H. R. Taylor, E.W. Cupp et al. // *New Eng. J. Med.* – 1985. – V.313 – № 1. – P. 133-138.
- 195.** Hillerton, I.E. Control of flies (Diptera: Muscidae) on dairy heifers by flec-tron ear tag / I.E. Hillerton, A.I. Bramley, N.H. Yarrow // *Brit. Veter. J.* – 1985. – № 2. – P. 160-167.
- 196.** Huang, J. Avermectin B1a binds to high- and low-affinity sites with dual effects on the γ -aminobutyric acid-gated chloride channel of cultured cerebellar granule neurons / J. Huang, J.E. Casida // *J. Pharm ExpTher.* – 1997. – № 281. – P. 261-266.
- 197.** Kennedy, M.J. Prevalence of eyeworms (Nematoda: Thelazioidea) in beef cattle grazing different range pasture zones in Alberta, Canada / M.J. Kennedy // *J. Parassitol.* – 1993. – V. 79 (6). – P. 866-869.
- 198.** Kennedy, M.J. Site segregation of *Thelaziaskrjabini* and *Thelaziagulosa* (Nematoda: Thelazioidea) in the eyes of cattle / M.J. Kennedy, J.D. MacKinnon // *J. Parassitol.* – 1994. – V. 80 (4). – P. 501-504.
- 199.** Kennedy, M.J. A study on the prevalence and intensity of occurrence of *Thelaziaskrjabini* (Nematoda: Thelazioidea) in cattle in central Alberta, Canada / M.J. Kennedy, D.T. Moraiko, L. Goonewardene // *J. Parassitol.* – 1990. – V. 76 (2). – P. 196-200.
- 200.** Khera, K.S. Material toxicity — a possible factor in fetal malformation in mice / K.S. Khera // *Teratol.* – 1984. – V. 29 – № 4. – P. 411-416.
- 201.** Langtry, H. Azithromycin, a review of its use in paediatric infectious diseases / H. Langtry, J. Balfour // *Drugs.* – 1998 – V. 56. – P. 237-297.
- 202.** Lankas, G.R. Toxicology In Ivermectin and abamectin / G.R. Lankas, L.R. Gordon // *Edit.W.C. Campbell.* – 1989. – P. 89-113.

203. Lankas, G.R. Effects of ivermectin on reproduction and neonatal toxicity in rats / G.R. Lankas, D.H. Minsker, R.T. Robertson // *Fd. Chem.Toxic.* – 1989. – № 27. – P. 523-529.

204. Marchand, A.L. Ivermectin: une nouvelle approche de la prevention des gastroenteritis parasitaires shes les bovins / A.L. Marchand // *Rev. Med. Vet.* – 1983. – V. 159 – № 5. – P. 481-491.

205. Martin, R.I. Ivermectin induces cation channels in isolated patches of *Ascaris* muscle / R.I. Martin, A. J. Pennington // *J. Physiol.* – 1989. – P. 83.

206. McKellar, Q.A. Avermectins and milbemycins / Q.A. McKellar, H.A. Benchaoui // *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* – 1996. – № 19. – P. 331-351.

207. Merck & Co., Inc. (1979a). MK-0933: Toxicological evaluation (April 30, 1979). Reports of unpublished studies; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

208. Merck & Co., Inc. (1979b). MK-933: Summary of toxicity studies. Summary of unpublished studies; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

209. Merck & Co., Inc. (1979c). Acute oral toxicity study in rats. TT #78-3087. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

210. Merck & Co., Inc. (1979d). MK-933: Acute dermal toxicity studies in rabbits and rats. Acute ocular toxicity studies in rabbits. Acute oral toxicity in dogs. Unpublished studies; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

211. MERCK & Co., INC. (1979f). MK-933 (L-640,471-00W51): Acute oral toxicity in dogs. TT № 79-2869. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

212. Merck & Co., Inc. (1980a). L-640,497-OOH: Acute oral toxicity in female mice. Unpublished study: submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

213. Merck & Co., Inc. (1980b). MK-0933: Teratogenic evaluation. Unpublished report: submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

214. Merck & Co., Inc. (1980c). MK-0933: Mouse lymphoma cytotoxicity study. TT #79-8034. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

215. Merck & Co., Inc. (1980d). MK 933: Unscheduled DNA synthesis in human IMR90-fibroblasts. TT #80-8205. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

216. Merck & Co., Inc. (1981a). MK-933 (L-640,471-OOW72): Acute oral toxicity in dogs. TT #81-2500. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

217. Merck & Co., Inc. (1981b). MK-933 Ivermectin injectable micelle solution: acute subcutaneous toxicity study in young dogs. TT #81-025-0. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

218. Merck & Co., Inc. (1981c). MK-933: Acute toxicity in the ovine. N.O.T. 7000. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

219. Merck & Co., Inc. (1981d).MK-933/horses/safety/toxicity/clinical pathology/N.O.T. 8292, protocol 554. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

220. Merck & Co., Inc. (1981e). MK-933: Multigeneration study in rats. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

221. Merck & Co., Inc. (1981f). MK-933: oral teratogenic study in dogs. Unpublished study; submitted to WHO by Merck & Co., Inc.

222. Miller, P.E. Subconjunctival cyst associated with *Thelaziagulosa* in a calf / P.E. Miller, B.G. Campbell // *J. Am Vet Med Assoc.* – 1992. – V. 201 (7). – P. 1058-1060.

223. Moolenbeek, W.J. Southern Ontario survey of eyeworms, *Thelaziagulosa* and *Thelazialacrymalis* in cattle and larvae of *Thelazia* spp. in the face fly, *Musca autumnalis* / W.J. Moolenbeek, G.A. Surgeoner // *Can Vet J.* – 1980. – V. 21(2). – P. 50-51.

224. Munang'and, H.M. *Thelazia rhodesii* in the African Buffalo, *Syncerus cafer*, in Zambia / H.M. Munang'and, M. Chembensofu, V.M. Siamudaala, M. Munyeme, W. Matandiko // *Korea J Parasitol.* – 2011. – V. 49. – P. 91-94.

225. Naem, S. Fine structure of body surface of *Thelaziaskrjabini* (Nematoda: Spirurida, Thelazioidea) / S. Naem // *Parasitol Res.* – 2007. – V. 100 (2). – P. 305-310.

226. Njanja, Y.C., Bell Y.F. // Bull. Anim. Health and Prod. Afr. – 1985. – V. 33. – № 2.

227. O'Hara, J.E. Prevalence and intensity of *Thelazia* spp. (Nematoda: Thelazioidea) in a *Musca autumnalis* (Diptera: Muscidae) population from Central Alberta / J.E. O'Hara, M.J. Kennedy // J. Parasitol. – 1989. – V. 75 (5). – P. 803-806.

228. Omura, S. Macrolide Antibiotics (Second edition) / S. Omura // San Diego: Academic Press. – 2002. – № 1.

229. Pecheur, M. Protection des betail contra les mouches: utilization de boucles auriculars impregnates de cypermetrine Ann / M. Pecheur // Med. Veter. – 1985. – № 3. – P. 215-218.

230. Salifu, D.A. A case report of *Thelazia* infection in a 15-month old heifer in Vom, Plateau State, Nigeria / D.A. Salifu, E.S. Haruna, A.A. Makinde, S.T. Ajayi // Rev Elev Med Vet Pays Trop. – 1990. – V. 43(2). – P. 197-198.

231. Schito, G.C. The evolving threat of antibiotic resistance in Europe: new data from the Alexander Project / G.C. Schito, E.A. Debbia, A. Marchese // J. Antimicrob. Chemother. – 2000. – V.46 (suppl. T1). – P. 3-9.

232. Scott, E.W. Pharmacokinetics of ivermectin after oral or percutaneous administration to adult milking goats / E.W. Scott, L.D. Kinabo, Q.A. McKellar // J. Vet PharmacolTher. – 1990. – № 13. – P. 432-435.

233. Shoop, W.L. Structure and activity of avemictins and milbemycins in animal health / W.L. Shoop, H. Mrozic, M.H. Fisher // Vet. Parasitol. – 1995. – V. 59 – № 1. – P.139-156.

234. Tamaoki, J. The effects of macrolides on inflammatory cells / J. Tamaoki // Chest. – 2004. – V. 125 – P. 41-51.

235. Tarry, D.W. Cattle fly control using controlled release insecticides / D.W. Tarry // Veter. Parasitol. – 1985. – № 3. – P. 229-234.

236. Taylor, M. A. Efficacy of ivermectin against benzimidazole-resistant nematodes of sheep / M. A. Taylor, K. R. Hunt, C. A. Wilson, D. G. Baggott // Vet. Rec. – 1990. – № 127(12). – P. 302-303.

237. Thierry, A. Ocular Pharmacokinetic Study Following Single and Multiple Azithromycin Administrations in Pigmented Rabbits / A. Thierry, C. Thierry, E. Pierre-Paul // *Curr Eye Res.* – 2008. – V. 33 – P. 149-158.

238. Turner, M.J. Mode of action of ivermectin in Ivermectin and Abamectin (Campbell WC ed.) / M.J. Turner, J.M. Schaeffer // Springer, New York. – 1989. – P. 73-88.

239. Van Aken, D. *Thelaziarhodesii* (Desmarest, 1828) infection in cattle in Mindanao, Philippines / D. Van Aken, A.P. Dargantes, J.T. Lagapa, J. Vercruysse // *Veterinari Parasitology.* – 1996. – V. 66 (1-2). – P. 125-129.

240. Vanuffel, P. Mechanism of action of streptogramins and macrolides / P. Vanuffel, C. Cocito // *Drugs.* – 1996. – V.51 (Suppl.1). – P. 20-30.

241. Vassiliades, G. Treatment of bovine ocular thelaziosis in Senegal / G. Vassiliades, P. Bouffet, D. Friot, S.M. Toure // *Rev Elev Med Vet Pays Trop.* – 1957. – V. 28 (3). – P. 315-317.

242. Vercruysse, J. Alvinerie M. Breed differences in the pharmacokinetics of ivermectin administered subcutaneously to holstein and Belgian Blue calves / J. Vercruysse, P. Deprez, D. Everaert, F. Bassissi // *Vet Parasitol.* – 2008. – № 152. – P. 136-140.

243. Waruiru, R. M. // *Vet. Parasitol.* – 1998. – №75. – P. 63-64.

244. Williams, G.M. Reliability of the hepatocyte primary culture DNA repair test in testing coded carcinogens and noncarcinogens / G.M. Williams, M.F. Laspia, V.C. Dunkel // *Mutat. Res.* – 1982. – V.97 – № 3. – P. 359-370.

245. Williams, J.D. Evaluation of macrolides / J.D. Williams // *Int. J. Antimicrobial. Agents.* – 2001. – V. 18. – P. 77-81.

246. Yong, L. Macrolides as antimicrobacterialagens. In: *New Macrolides, Azalides and Streptogramins in Clinical Practice* / L. Young, H. Neu, S. Zinner, J. Acar // New York. – 1995. – P. 121-129.

247. Yoshimura, K. Parasitic zoonoses in Japan, with special reference to the current topics / K. Yoshimura // *RinshoByori.* – 1989. – V. 37 (11). – P. 1221-1230.

248. Zarogoulidis, P. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases / P. Zarogoulidis, N. Papanas, I. Kioumis, E. Chatzaki, E. Maltezos, K. Zarogoulidis K. // Eur J Clinpharmacol. Epub. – 2011. – Nov. 22.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рисунок 1 – Методика опеределения ЭИ у крупного рогатого скота в хозяйстве ЗАО «Агросвет» Каширского района Воронежской области



Рисунок 2 – Первые признаки клинического проявления телязиоза у крупного рогатого скота



Рисунок 3 – Слезотечение и отек век у крупного рогатого скота при телязиозе. В углу глаза вектор передачи возбудителя телязиоза – *M. autumnalis*



Рисунок 4 – Конъюнктивит у телят, больных телязиозом



Рисунок 5 – Блефароспазм и отек глаза при телязиозе крупного рогатого скота



Рисунок 6 – Последствия телязиоза – ослепшие животные



Рисунок 7 – Взятие проб для бактериологического исследования из конъюнктивальной полости крупного рогатого скота



Рисунок 8 – Выполнение методики смыва из глаз больных телятиозом телят



Рисунок 9 – Личинка *Th. rhodesi* в смывах из глаз больных животных



Рисунок 10 – Введение офтальмектина телятам больным телязиозом в ОАО «Колос Агро» Елецкого района Липецкой области

УТВЕРЖДАЮ:

Главный ветеринарный врач
Елецкого района Липецкой области


С.А. Бутова
« 2 » _____ 20 15 г.

АКТ

о результатах испытания терапевтической эффективности
препарата офтальмектин при телязиозе крупного рогатого скота

Мы, нижеподписавшиеся, главный ветеринарный врач ОАО «Колос Агро» Гаршин И.П., ветеринарный врач Мамедов А.М., д.в.н., профессор Беспалова Н.С., ветеринарный врач Возгорькова Е.О., ветеринарный врач Григорьева Н.А., составили настоящий акт о том, что в период с 20.08.15 по 31.08.15 в хозяйстве проведены испытания эффективности опытной партии препарата офтальмектин, производства ЗАО НПП «Агрофарм» при телязиозе крупного рогатого скота.

Опыт проведен в ОАО «Колос Агро» Елецкого района Липецкой области на 2 группах телят 4-месячного возраста красно-пёстрой породы, заражённых телязизом в естественных условиях, разделённых по принципу аналогов, находящихся в одинаковых условиях кормления и содержания. Диагноз ставили комплексно с учётом эпизоотической ситуации в хозяйстве и результатов паразитологического исследования.

Животные первой группы (10 гол.) служили контролем. Для их лечения применяли глазную мазь «Мизофен» (ИП "ВИК-Здоровье животных", Беларусь) согласно наставлению по применению.

Животным второй группы (11 гол.) вводили в конъюнктивальный мешок поражённого глаза офтальмектин в дозе 0,5 г один раз в день в течение 5 дней.

В течение опыта за животными вели ежедневное наблюдение. Через 5 суток после обработки брали пробы для исследования. Результаты представлены в таблице.

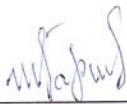


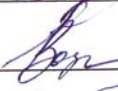
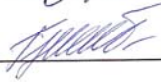
Таблица

Терапевтическая эффективность офтальмектина
при телязиозе крупного рогатого скота

Группа	Кол-во животных	Кол-во зараженных животных (ЭИ, %)		Среднее количество личинок телязий на животное (ИИ, экз.)		ЭЭ, %	ИЭ, %
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Контроль	10	100	70,0	4,1±0,4	1,9±0,6	30,0	53,7
Опыт	11	100	0	3,9±0,3	0	100	100

Заключение: проведенные испытания свидетельствуют о высокой эффективности офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота. Интенсивность после введения базового препарата составила 53,7%, а при назначении офтальмектина – 100%.

Подписи:

	Гаршин И.П.
	Мамедов А.М.
	Беспалова Н.С.
	Возгорькова Е.О.
	Григорьева Н.А.

УТВЕРЖДАЮ:

Главный ветеринарный врач
Елецкого района Липецкой области

 С.А. Бутова
« 21 » 20 15 г.

АКТ

о результатах испытания терапевтической эффективности
препарата офтальмектин при телязиозе крупного рогатого скота

Мы, нижеподписавшиеся, ветеринарный врач КФК Масленикова Г.А. Чернышов А.А., техник-осеменатор Барковская Г.М., д.в.н., профессор Беспалова Н.С., ветеринарный врач Возгорькова Е.О., ветеринарный врач Григорьева Н.А., составили настоящий акт о том, что в период с 12.08.15 по 19.08.15 в хозяйстве проведены испытания эффективности опытной партии препарата офтальмектин, производства ЗАО НПП «Агрофарм» при телязиозе крупного рогатого скота.

Опыт проведен в КФК Масленикова Г.А. Елецкого района Липецкой области на 2 группах крупного рогатого скота 2-5-летнего возраста краснопёстрой породы, заражённых телязизом в естественных условиях, разделённых по принципу аналогов, находящихся в одинаковых условиях кормления и содержания. Диагноз ставили комплексно с учётом эпизоотической ситуации в хозяйстве и результатов паразитологического исследования.

Животные первой группы (11 гол.) служили контролем. Для их лечения применяли глазную мазь «Мизофен» (ИП "ВИК-Здоровье животных", Беларусь) согласно наставлению по применению.

Животным второй группы (13 гол.) вводили в конъюнктивальный мешок поражённого глаза офтальмектин в дозе 0,5 г один раз в день в течение 5 дней.

В течение опыта за животными вели ежедневное наблюдение. Через 5 суток после обработки брали пробы для исследования. Результаты представлены в таблице.






Таблица

Терапевтическая эффективность офтальмектина
при телязиозе крупного рогатого скота

Группа	Кол-во животных	Кол-во зараженных животных (ЭИ, %)		Среднее количество личинок телязий на животное (ИИ, экз.)		ЭЭ, %	ИЭ, %
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Контроль	11	100	72,7	4,7±0,5	2,3±0,5	27,3	51,1
Опыт	13	100	0	4,5±0,4	0	100	100

Заключение: проведенные испытания свидетельствуют о высокой эффективности офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота. Интенсивность после введения базового препарата составила 51,1%, а при назначении офтальмектина – 100,0%.

Подписи:

	_____	Чернышов А.А.
	_____	Барковская Г.М.
	_____	Беспалова Н.С.
	_____	Возгорькова Е.О.
	_____	Григорьева Н.А.

УТВЕРЖДАЮ:

Главный ветеринарный врач
Каширского района Воронежской
области

М.А. Миньков
« 17 » _____ 20 15 г.

**АКТ**

о результатах испытания терапевтической эффективности
препарата офтальмектин при телязиозе крупного рогатого скота

Мы, нижеподписавшиеся, главный ветеринарный врач ЗАО «Агросвет» Амиров М.К., зоотехник Соловьёва В.И., ветеринарный врач Комарова Н.И., д.в.н., профессор Беспалова Н.С., ветеринарный врач Возгорькова Е.О., ветеринарный врач Григорьева Н.А., составили настоящий акт о том, что в период с 23.06.15 по 15.07.15 в хозяйстве проведены испытания эффективности опытной партии препарата офтальмектин, производства ЗАО НПП «Агрофарм» при телязиозе крупного рогатого скота.

Опыт проведен в ЗАО «Агросвет» Каширского района Воронежской области на 2 группах телят 6-месячного возраста красно-пёстрой породы, заражённых телязиозом в естественных условиях, разделённых по принципу аналогов, находящихся в одинаковых условиях кормления и содержания. Диагноз ставили комплексно с учётом эпизоотической ситуации в хозяйстве и результатов паразитологического исследования.

Животные первой группы (10 гол.) служили контролем. Для их лечения применяли глазную мазь «Мизофен» (ИП "ВИК-Здоровье животных", Беларусь) согласно наставлению по применению.

Животным второй группы (30 гол.) вводили в конъюнктивальный мешок

поражённого глаза офтальмектин в дозе 0,5 г один раз в день в течение 5 дней.

В течение опыта за животными проводили ежедневное клиническое наблюдение, учитывая общее состояние, время исчезновения клинических признаков заболевания, а также через 5 суток после обработки лабораторные исследования смывов конъюнктивальных полостей.

Результаты представлены в таблице.



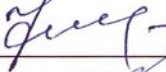

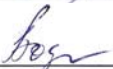
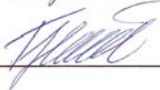
Таблица

Терапевтическая эффективность офтальмектина
при телязиозе крупного рогатого скота

Группа	Кол-во животных	Кол-во зараженных животных (ЭИ, %)		Среднее количество личинок телязий на животное (ИИ, экз.)		ЭЭ, %	ИЭ, %
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
Контроль	10	100	50,0	10,2±0,4	2,1±0,6	50,0	79,4
Опыт	30	100	0	8,9±0,5	0	100	100

Заключение: проведенные испытания свидетельствуют о высокой эффективности офтальмектина при телязиозе крупного рогатого скота. Интенсивность после введения базового препарата составила 79,4%, а при назначении офтальмектина – 100%.

Подписи:

	Амиров М.К.
	Соловьёва В.И.
	Комарова Н.И.
	Беспалова Н.С.
	Возгорькова Е.О.
	Григорьева Н.А.

УТВЕРЖДАЮ:

Главный ветеринарный врач
Елецкого района Липецкой области

 С.А. Бутова
«21» августа 2015 г.

Справка

Выдана аспиранту ГНУ ВНИВИПФиТ Григорьевой Н.А. в том, что разработанный препарат офтальмектин, производства ЗАО НПП «Агрофарм» используется с высокой терапевтической эффективностью для лечения крупного рогатого скота при телязиозе в КФК Масленикова Г.А. Елецкого района Липецкой области.

«21» августа 2015 г.



Чернышов А.А.



Барковская Г.М.

Общество с ограниченной ответственностью научно-производственное
предприятие «Агрофарм»

СТАНДАРТ ООО НПП «АГРОФАРМ»

СТО 10590965-0058-2016

УТВЕРЖДАЮ

Директор общества
с ограниченной ответственностью
научно-производственное
предприятие «Агрофарм»



Т.Н. Блинецова

«18» ноября 2016 г.

ОФТАЛЬМЕКТИН

Технические условия



МІНІСТЭРСТВА СЕЛЬСКОЙ
ГАСПАДАРКІ І ХАРЧАВАННЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ

ДЕПАРТАМЕНТ
ВЕТЭРЫНАРНАГА І
ХАРЧОВАГА НАГЛЯДУ*

вул. Кірава, д. 15, 220030, г. Мінск
Тэл./факс (017)327-10-72, тэл. (017) 327-27-78
Р/р 3604939431249 у філіяле 514
ААТ «ААБ Беларусбанк», код 614 УНП 102360144

22.08.2016 № 03/2002

На № _____ ад _____

МИНИСТЕРСТВО СЕЛЬСКОГО
ХОЗЯЙСТВА И ПРОДОВОЛЬСТВИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ДЕПАРТАМЕНТ
ВЕТЕРИНАРНОГО И
ПРОДОВОЛЬСТВЕННОГО НАДЗОРА

ул. Кирова, д. 15, 220030, г. Минск
Тел./факс (017) 327-10-72, тел. (017) 327-27-78
Р/с 3604939431249 в филиале 514
ОАО «АСБ Беларусбанк», код 614 УНП 102360144

ООО «НПП «Агрофарм»

О регистрации препарата

Департамент ветеринарного и продовольственного надзора Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь подтверждает, что ветеринарный препарат «Офтальмектин» производства ООО «НПП «Агрофарм» (Российская Федерация) включен в Государственный реестр ветеринарных препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь:

Номер регистрации	Дата регистрации	Срок действия	Наименование
5441-10-16 ЗСПА	15.07.2016	15.07.2021	Офтальмектин

Информацию о ветеринарных препаратах, включённых в Государственный реестр можно найти на сайте Департамента ветеринарного и продовольственного надзора www.dvprn.gov.by.

Заместитель директора

И.И. Смильгинь

Рассмотрено и одобрено на заседании
Ветбиофармсовета Минсельхозпрода
Республики Беларусь
протокол № 85 от 15 июля 2016 г.

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата «Офтальмектин»

1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1.1. Офтальмектин (Oftalmectinum).

1.2. Препарат представляет собой бесцветный прозрачный гель. 1 г препарата содержит действующие вещества: ивермектин - 2,5 мг/г, азитромицин - 10 мг/г и вспомогательные вещества: вода для инъекций, карбомер, натрия гидроокись раствор концентрации 10 %, 1,2 Пропиленгликоль – до 1 г.

1.3. Офтальмектин выпускают расфасованным по 100 и 200 г в полимерных тубах с буюнами соответствующей вместимости.

1.4. Офтальмектин хранят в закрытой упаковке производителя в сухом, защищенном от прямых солнечных лучей месте, отдельно от продуктов питания и кормов, при температуре от плюс 2°С до плюс 20°С. Срок годности лекарственного препарата при соблюдении условий хранения 1,5 года с даты производства.

2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

2.1. Офтальмектин - комбинированный лекарственный препарат, оказывающий противопаразитарное и антибактериальное действие.

2.2. Ивермектин, входящий в состав препарата, относится к классу макроциклических лактонов. Обладает выраженным противопаразитарным действием на личиночные и половозрелые фазы развития нематод рода *Thelazia*. Ивермектин усиливает выработку нейромедиатора торможения – гамма-аминомасляной кислоты, что приводит к нарушению передачи импульсов от нервных клеток к мышечным, параличу и гибели паразита.

2.3. Азитромицин является антибактериальным средством широкого спектра действия, принадлежащим к классу азалидов. Действует на вне- и внутриклеточных возбудителей. При создании в очаге воспаления высоких концентраций оказывает бактерицидное действие. Активен в отношении грамположительных микроорганизмов: *Streptococcus* spp. (групп С, F и G, кроме устойчивых к эритромицину), грамотрицательных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Moraxella bovis*, *Mycoplasma bovis*; некоторых анаэробных микроорганизмов: *Clostridium perfringens*, а также *Chlamydia* spp. Связываясь с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий.

2.4. Водно-полимерная основа хорошо смешивается со слезной жидкостью, обеспечивая высокую биологическую доступность фармакологически активных компонентов препарата и пролонгируя их действие.

2.5. Офтальмектин по степени воздействия на организм относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76).

3. ПОРЯДОК ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА

3.1. Офтальмектин применяют для лечения и профилактики телязиоза у крупного рогатого скота.

3.2. Офтальмектин для лечения и профилактики телязиоза вводят в конъюнктивный мешок пораженного глаза животного в количестве 0,5 г один раз в день. После введения препарата веко слегка массируют. Продолжительность лечения

составляет от 3 до 5 дней, при осложненном телязиозе - до 7 дней. Для профилактики офтальмектин вводят в той же дозе 1 раз в день 3 дня подряд.

3.3. Симптомы передозировки лекарственного препарата не установлены.

3.4. Офтальмектин можно применять беременным и лактирующим коровам.

3.5. Следует избегать пропуска очередной дозы препарата, так как это может привести к снижению его терапевтической эффективности. В случае пропуска одной дозы применение препарата возобновляют в той же дозировке и по той же схеме

3.6. Противопоказанием к применению офтальмектина является повышенная индивидуальная чувствительность животного к компонентам лекарственного препарата.

3.7. При применении офтальмектина в соответствии с настоящей инструкцией побочных явлений и осложнений у животных не наблюдается. При повышенной индивидуальной чувствительности животного к компонентам препарата и возникновении аллергических реакций использование офтальмектина прекращают и назначают антигистаминные препараты.

3.8. Офтальмектин не следует применять одновременно с другими офтальмологическими препаратами. Сведения о несовместимости препарата с лекарственными средствами других фармакологических групп отсутствуют.

3.9. Продукцию животного происхождения, полученную от животных, обработанных офтальмектином в соответствии с настоящей инструкцией, используют без ограничений.

4. МЕРЫ ЛИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

4.1 При работе с препаратом следует соблюдать меры личной гигиены и правила техники безопасности.

5. ПОРЯДОК ПРЕДЪЯВЛЕНИЯ РЕКЛАМАЦИЙ

5.1 В случае возникновения осложнений после применения препарата, его использование прекращают, и потребитель обращается в Государственное ветеринарное учреждение, на территории которой он находится. Ветеринарными специалистами этого учреждения производится изучение соблюдения правил по применению препарата в соответствии с инструкцией. При подтверждении выявления отрицательного воздействия препарата на организм животного, ветеринарными специалистами отбираются пробы в необходимом количестве для проведения лабораторных испытаний, пишется акт отбора проб и направляется в Государственное учреждение «Белорусский государственный ветеринарный центр» для подтверждения на соответствия нормативных документов.

6. ПОЛНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

6.1 Изготовитель: ООО НПП «Агрофарм», Россия, 394087, Воронежская обл., г. Воронеж, ул. Ломоносова, д.114-б.

Инструкцию по применению препарата «Офтальмектин» разработали сотрудники УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» С.И.Стасюкевич и П.П.Красочко на основании документов, представленных ООО НПП «Агрофарм».



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2613145

Способ лечения телязиоза крупного рогатого скота

Патентообладатель: *Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный
институт патологии, фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (ГНУ ВНИВИПФит
Россельхозакадемии) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2016106700

Приоритет изобретения 25 февраля 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 15 марта 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 25 февраля 2036 г.

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 613 145⁽¹³⁾ C1**

(51) МПК
A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 31/78 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 36/06 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61P 33/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2016106700, 25.02.2016

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
25.02.2016Дата регистрации:
15.03.2017

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.02.2016

(45) Опубликовано: 15.03.2017 Бюл. № 8

Адрес для переписки:

394087, г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114б,
ВНИВИПФиТ, патентоведу

(72) Автор(ы):

Шабунин Сергей Викторович (RU),
Востроилова Галина Анатольевна (RU),
Близнецова Галина Николаевна (RU),
Рогачева Тамара Евгеньевна (RU),
Ческидова Лилия Валерьевна (RU),
Беспалова Надежда Сергеевна (RU),
Григорьева Наталья Александровна (RU),
Возгорькова Елена Олеговна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное научное учреждение
Всероссийский научно-исследовательский
ветеринарный институт патологии,
фармакологии и терапии Российской
академии сельскохозяйственных наук (ГНУ
ВНИВИПФиТ Россельхозакадемии) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: КОРЕШКОВ М.Н.

Эффективность макроциклических лактонов
при телязиозе крупного рогатого скота//
Эпизоотология, диагностика, профилактика
и меры борьбы с болезнями животных.
Новосибирск. 1997. с.187-189. RU 2426559 C1,
20.08.2011. CN 104434970 A, 25.03.2015.

(54) Способ лечения телязиоза крупного рогатого скота

(57) Реферат:

Изобретение относится к области ветеринарии
и предназначено для лечения телязиоза у
крупного рогатого скота. Способ заключается в
том, что вводят в полость конъюнктивального
мешка пораженного глаза ежедневно однократно
в течение пяти дней в дозе 0,5-1,0 г препарат,
содержащий в мас. %: ивермектин 0,2-0,3;

азитромицин 0,9-1,1; карбомер 0,5-1,0; воду 8,0-
12,0; монопропиленгликоль до 100,0. Способ
проявляет высокую терапевтическую
эффективность при телязиозе крупного рогатого
скота. При этом у животных не наблюдалось
признаков токсикоза или других побочных
эффектов после обработки. 3 табл., 3 пр.

RU 2 613 145 C 1

RU 2 613 145 C 1