

УДК 619:639.3:637.047

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИПАРАЗИТАРНИХ ПРЕПАРАТІВ З ГРУПИ МАКРОЦИКЛІЧНИХ ЛАКТОНІВ ТА ІМУНОМОДУЛЯТОРА ЗА ЛЕРНЕОЗУ КОРОПА

Ю. В. Лобойко¹, М. М. Данко², В. В. Стибель¹
llobojko@ukr.net

¹Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С. З. Гжицького,
вул. Пекарська, 50, Львів, 79010, Україна

²Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, Львів, 79019, Україна

У статті представлено результати досліджень щодо визначення терапевтичної ефективності протипаразитарних препаратів з групи макроциклічних лактонів «Бровермектин-гранулят», «Емамектин-бензоат» та імуномодулятора «Авесстим». Матеріалом для дослідження ефективності препаратів були однорічки любінського лускатого коропа, спонтанно інвазовані ектопаразитами *Lernaea cyprinacea*. Для дослідів використовували препарати «Бровермектин-гранулят» (розробка НВФ «Бровафарма» серійного виробництва; 1 г препарату містить: активно діючу речовину (АДР) івермектин — 3,5 мг, токоферол ацетат — 20 мг) і «Емамектин-бензоат» (виробництво King Quenson Industry Group; 1 г препарату містить АДР емамектин-бензоат — 50 мг) та імуномодулятор «Авесстим» (синтезовано в лабораторії кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету; 1 г містить АДР морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат — 10 мг). Введення препаратів здійснювали перорально за допомогою зонду в передній відділ кишечнику риб: «Бровермектин-гранулят» та «Авесстим» — одноразово дві доби поспіль, «Емамектин-бензоат» — одноразово впродовж семи діб.

Встановлено, що використання протипаразитарних препаратів з групи макроциклічних лактонів «Бровермектин-гранулят» та «Емамектин-бензоат» забезпечувало високу терапевтичну ефективність за спонтанного лернеозу коропів. «Бровермектин-гранулят» за умови застосування дворазово у дозі 60 мг/кг маси тіла виявив екстенсефективність 90 % та інтенсефективність 97,5 %. Екстенсефективність та інтенсефективність препарату «Емамектин-бензоат», застосованого в дозі 10,0 мг/кг маси протягом семи діб, склали 90 % та 97,7 % відповідно. Доведено, що комплексне застосування імуномодулятора «Авесстим» та протипаразитарного препарату «Бровермектин-гранулят» за лернеозу коропа забезпечувало знищення збудників інвазії, активізацію імунної системи, швидке відновлення ушкоджених тканин, покращення загального стану організму риб.

Ключові слова: КОРОП, ЕКТОПАРАЗИТИ, *LERNAEA CYPRINACEA*, МАКРОЦИКЛІЧНІ ЛАКТОНИ, ІМУНОМОДУЛЯТОР

EFFICIENCY OF ANTIPARASITIC DRUGS FROM MACROCYCLIC LACTONES GROUP AND IMMUNOMODULATOR IN CARP INFECTED BY LERNEOSES

Yu. Loboiko¹, M. Danko², V. Stybel¹
llobojko@ukr.net

¹Lviv National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies named after S. Z. Gzhytskyj,
50 Pekarska str., Lviv 79010, Ukraine

²State Scientific-Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11 Donetska str., Lviv 79019, Ukraine

The paper presents the results of studies conducted to determine the therapeutic efficiency of antiparasitic drugs from the macrocyclic lactones group “Brovermectyn-granulate”, “Emamectyn benzoate” and immunomodulator “Avesstym”. The material for the study of the drug efficiency was the earlings of Lyubin scaly

carp spontaneously infested by ectoparasites *Lernaea cyprinacea*. For experiments we used drugs "Brovermectyn-granulate" (serial production development at SMF "Brovafarma"; 1 g of the drug contains active substance (AS) ivermectin — 3.5 mg, tocopherol acetate — 20 mg) and «Emamectyn benzoate» (production of King Quenson Industry Group; 1 g of the drug contains AS emamectyn benzoate — 50 mg) and immunomodulator «Avesstym» (synthesized in the laboratory of toxicological and inorganic chemistry of Zaporizhia State Medical University; 1 g contains AS morpholin 2-[5-(pirydyln-4-yl)-1,2,4-triazoles-3-iltio]acetate — 10 mg).

It was established that the use of antiparasitic drugs from the group of macrocyclic lactones "Brovermectyn-granulate" and "Emamectyn benzoate" ensures a high therapeutic efficacy for spontaneous lerneoses of carp. "Brovermectyn-granulate" when used twice at a dose of 60 mg/kg showed extension effectiveness and intension effectiveness 90 % and 97.5 % respectively. Extension effectiveness and intension effectiveness of «Emamectyn benzoate» applied at a dose of 10.0 mg/kg for seven days were 90 % and 97.7 % respectively. It was proved that complex application of immunomodulator "Avesstym" and antiparasitic drug "Brovermectyn-granulate" in carp infested by lerneoses ensures destruction of pathogens invasion, activation of the immune system, rapid recovery of damaged tissue, improves overall health of fish.

Keywords: CARP, ECTOPARASITES, *LERNAEA CYPRINACEA*, MACROCYCLIC LACTONES, IMMUNOMODULATOR

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ЛАКТОНОВ И ИММУНОМОДУЛЯТОРА ПРИ ЛЕРНЕОЗЕ КАРПА

Ю. В. Лобойко¹, Н. Н. Данко², В. В. Стибель¹
llobojko@ukr.net

¹Львовский национальный университет ветеринарной медицины и биотехнологий
имени С. З. Гжицкого,
ул. Пекарская, 50, Львов, 79010, Украина

²Государственный научно-исследовательский контрольный институт
ветеринарных препаратов и кормовых добавок,
ул. Донецкая, 11, Львов, 79019, Украина

В статье представлены результаты исследований по определению терапевтической эффективности противопаразитарных препаратов из группы макроциклических лактонов «Бровермектин-гранулят», «Эмамектин-бензоат» и иммуномодулятора «Авесстим». Материалом для исследования эффективности препаратов были одногодки Любинского чешуйчатого карпа, спонтанно инвазированные эктопаразитами *Lernaea cyprinacea*. Для опыта использовали препараты: «Бровермектин-гранулят» (разработка НПФ «Бровафарма» серийного производства; 1 г препарата содержит: активно действующее вещество (АДР) ивермектин — 3,5 мг, токоферол ацетат — 20 мг) и «Эмамектин-бензоат» (производство King Quenson Industry Group; 1 г препарата содержит АДР эмамектин-бензоат — 50 мг) и иммуномодулятор «Авесстим» (синтезирован в лаборатории кафедры токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета; 1 г содержит АДР морфолиний 2-[5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио]ацетат — 10 мг). Введение препаратов осуществляли перорально с помощью зонда в передний отдел кишечника рыб: «Бровермектин-гранулят» и «Авесстим» — однократно двое суток подряд, «Эмамектин-бензоат» — однократно в течение семи суток.

Установлено, что применение противопаразитарных препаратов из группы макроциклических лактонов «Бровермектин-гранулят» и «Эмамектин-бензоат» обеспечивало высокую терапевтическую эффективность при спонтанном лернеозе карпов. «Бровермектин-гранулят» при условии применения двукратно в дозе 60 мг/кг массы тела выявил экстенсэффективность 90 % и интенсэффективность 97,5 %. Экстенсэффективность и интенсэффективность препарата «Эмамектин-бензоат», примененного в дозе 10,0 мг/кг массы в течение семи суток, составили, соответственно, 90 % и 97,7 %. Доказано, что комплексное применение иммуномодулятора «Авесстим» и противопаразитарного препарата «Бровермектин-гранулят» при лернеозе карпа обеспечивало уничтожение возбудителей инвазии, активизацию иммунной системы, быстрое восстановление поврежденных тканей, улучшение общего состояния организма рыб.

Ключевые слова: КАРП, ЭКТОПАРАЗИТЫ, *LERNAEA CYPRINACEA*, МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ЛАКТОНЫ, ИММУНОМОДУЛЯТОР

Значних збитків при вирощуванні коропових риб завдають ектопаразитарні хвороби. Доведено, що епізоотичний стан водойм суттєво впливає на їх рибопродуктивність, а успішність заходів боротьби з інвазійними хворобами риб залежить від наявності на фармацевтичному ринку вискоєфективних протипаразитарних засобів [1–3].

Враховуючи потребу у розширенні асортименту протипаразитарних препаратів для лікування риб, які мали б вищу терапевтичну ефективність, менший токсичний вплив на організм та нижчу вартість лікувальної обробки, було проведено серію дослідів з визначення можливості застосування у рибицтві препаратів з групи макроциклічних лактонів «Бровермектин-гранулят» та «Емаектин-бензоат» з діючою речовиною івермектин.

Відомо, що антипаразитарні препарати негативно впливають не лише на паразитів, але й одночасно мають несприятливий, подразнюючий вплив на організм оброблених ними риб; при цьому більшість з них проявляють супресивну дію. Водночас ектопаразити мають сильну імунодепресивну дію, їх присутність зумовлює імунодефіцитний стан в організмі риб, що проявляється у порушенні обмінних процесів в організмі, наслідком чого є зниження продуктивності і навіть загибель риби. Для усунення негативного впливу доцільно застосовувати імуномодулятори, які дозволяють домогтися не лише ефективності терапії, а й підвищення імунного статусу й резистентності організму риб [4–6].

Бактерицидна активність сироватки крові є інтегральним фактором природної резистентності організму гуморального типу і свідчить про здатність крові до самоочищення. Вона зумовлена наявністю у сироватці крові комплексу речовин — комплекменту, антитіл, лізоциму, пропердину, здатних знешкоджувати, або нейтралізувати мікробні клітини [7].

Метою нашої роботи було з'ясувати терапевтичну ефективність протипаразитарних препаратів з групи макроциклічних лактонів «Бровермектин-гранулят», «Емаектин-бензоат» та імуномодулятора «Авесстим».

Матеріали і методи

Було проведено дві серії дослідів. У першій (Табл. 1–2) матеріалом для дослідження терапевтичної ефективності препаратів групи макроциклічних лактонів були однорічки любінського лускатого коропа масою 53–55 г, спонтанно інвазовані ектопаразитами *Lernaea cyprinace*. Було сформовано шість груп риб по 10 особин у кожній — по три групи риб (контрольна і дві дослідні) за застосування препаратів «Бровермектин-гранулят» та «Емаектин-бензоат». Усіх риб утримували у акваріумах ємністю 40 дм³ зі штучною аерацією за температури 18–20 °С. Догляд та годівлю риб проводили згідно з відповідними нормами та раціонами. Упродовж усього періоду досліджень здійснювали спостереження за поведінкою та клінічним станом риб. Переддослідний період акліматизації риб становив 14 діб.

Для дослідів використали препарати: «Бровермектин-гранулят» (розробка НВФ «Бровафарма» серійного виробництва, 1 г препарату містить: активно діючу речовину (АДР) івермектин — 3,5 мг; токоферол ацетат — 20 мг) та «Емаектин-бензоат» (виробництво *King Quenson Industry Group*; 1 г препарату містить АДР емаектин-бензоат — 50 мг).

Перед застосуванням препарати у відповідних дозах («Бровермектин-гранулят» — 30 та 60 мг/кг маси тіла, «Емаектин-бензоат» — 5 та 10 мг/кг маси тіла) окремо змішували з 1 мл крохмального клейстеру. Введення препаратів здійснювали перорально за допомогою зонду в передній відділ кишечника риб: «Бровермектин-гранулят» — одноразово дві доби поспіль, «Емаектин-бензоат» — одноразово впродовж семи діб. Рибам контрольних груп вводили по 1 мл 2 % клейстеру. Екстенсефективність (ЕЕ) та інтенсефективність (ІЕ) протипаразитарних препаратів визначали на 14 добу після їх останнього введення.

У другій серії дослідів (Табл. 3) матеріалом для визначення ефективності препарату «Бровермектин-гранулят» в комплексі з імуномодулятором «Авесстим» були однорічки любінського лускатого коропа масою 53–55 г. Було сформовано чотири групи риб

по 6 особин у кожній, з яких 6 екз. були клінічно здоровими (контроль) та 18 екз. — спонтанно інвазовані *Lernaea cyprinacea* (дослід). За результатами визначення рівня інвазованості останніх, їх розділили на три аналогічні групи. Всі риби були уражені *Lernaea cyprinacea* з інтенсивністю інвазії від 6 до 14 лерней на рибу. Риб всіх груп утримували у акваріумах ємністю 40 дм³ зі штучною аерацією за температури 18–20 °С.

Для досліду використали імуномодулятор «Авесстим» — експериментальний препарат у вигляді порошку, 1 г якого містить АДР морфоліній 2-[5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат — 10 мг. Цю сполуку було синтезовано в лабораторії кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Препарати вводили 1 раз на добу дві доби поспіль. Для цього визначену дозу препаратів вносили до 1 мл 2 % крохмального клейстеру: для II дослідної групи — «Бровермектин-гранулят» (60 мг/кг маси тіла), для III дослідної групи — «Бровермектин-гранулят» (60 мг) та «Авесстим» (1 мг/кг маси тіла риби). Риbam контрольної групи та

I дослідної групи одночасно вводили по 1 мл 2 % клейстеру.

Інтенсивність інвазії (II) визначали шляхом підрахунку кількості паразитів на тілі досліджуваної риби. На 14 добу після завершення введення препаратів провели паразитологічний огляд риб та відбір проб крові для досліджень. Кров відбирали з серця риб одноразовим шприцом з ін'єкційною гепаринізованою голкою. При цьому на 1,0 мл крові використовували 0,01 мл гепарину. У крові риб досліджували бактерицидну, лізоцимну та фагоцитарну активність [8].

Результати й обговорення

Результати досліду, проведеного для визначення терапевтичної ефективності препарату «Бровермектин-гранулят» щодо збудників лернеозу коропа, наведено у *Таблиці 1*.

Встановлено низьку терапевтичну ефективність препарату, застосованого за спонтанної лернеозної інвазії у дозі 60 мг/кг маси риб упродовж двох діб через 14 діб після його введення. Проте застосування препарату в дозі 120 мг/кг маси забезпечило високі показники ЕЕ (90,0 %) та ІЕ (97,5 %).

Таблиця 1

Показники терапевтичної ефективності препарату «Бровермектин-гранулят» за лернеозної інвазії коропа ($M \pm m$, $n=10$)

Групи риб	Доза, мг/кг	Кратність застосування	Показники рівня інвазії				Показники ефективності препарату	
			До початку дослідю		Через 14 діб після введення препарату			
			ЕІ, %	ІІ, екз.	ЕІ, %	ІІ, екз.	ЕЕ, %	ІЕ, %
Контроль	—	—	100	4,2±0,18	100	4,0±0,33	—	—
1-ша дослідна	60,0	2 доби			40,0	2,8±0,48	60,0	72,5
2-га дослідна	120,0	2 доби			10,0	1,0	90,0	97,5

Результати проведеного досліду щодо визначення терапевтичної ефективності препарату «Емаектин-бензоат» за лернеозу коропів наведено у *Таблиці 2*. З'ясовано, що через 14 діб після введення експериментального препарату у дозі 35,0 мг/кг маси риб протягом семи діб при спонтанній лернеозній інвазії ЕЕ становила 40,0 %, ІЕ — 54,5 %. Застосування препарату в дозі 70,0 мг/кг маси протягом семи діб забезпечило високі показники ЕЕ (90,0 %) та ІЕ (97,7 %).

У другій серії досліду (*Табл. 3*) при дослідженні терапевтичної ефективності застосування препарату «Бровермектин-гранулят» в комплексі з імуномодулятором «Авесстим» паразитологічним оглядом риб дослідних груп встановлено, що в II та III групах збудників інвазії та клінічних ознак лернеозу не виявили. В I групі картина відповідала тій, що була на початку досліду. З наведених у *Таблиці 3* даних видно, що лізоцимна і бактерицидна активність сироватки крові та фа-

Таблиця 2

**Показники терапевтичної ефективності препарату «Емабектин-бензоат»
за лернеозної інвазії коропа в акваріумних умовах ($M \pm m$, $n=10$)**

Групи риб	Доза, мг/кг	Кратність застосування	Показники рівня інвазії				Показники ефективності препарату	
			До початку дослідження		Через 14 діб після введення препарату		ЕЕ, %	ІЕ, %
			ЕІ, %	ІІ, екз.	ЕІ, %	ІІ, екз.		
Контроль	—	—	100	4,5±0,34	100	4,4±0,37	—	—
1-ша дослідна	35,0	7 діб			60,0	2,0±0,26	40,0	54,5
2-га дослідна	70,0	7 діб			10,0	1,0	90,0	97,7

Таблиця 3

**Показники неспецифічної резистентності у крові інвазованих *Lernaea cyprinacea*
однорічок коропа після застосування препаратів ($M \pm m$, $n=6$)**

Показники	Групи риб			
	Контроль	I дослідна	II дослідна	III дослідна
		II, 6–14 екз.	Бровермектин-гранулят	Бровермектин-гранулят + Авесстим
Лізоцимна активність, %	38,26±2,02	36,22±2,18	37,65±2,05	39,12±2,21
Бактерицидна активність, %	29,26±2,06	25,64±1,52	26,32±2,18	30,67±2,74
Фагоцитарна активність, %	40,18±1,79	35,52±1,64*	35,17±1,35*	40,82±1,44
Фагоцитарний індекс, од.	10,08±0,65	9,12±0,87	10,12±0,91	9,04±0,78
Фагоцитарне число, од.	5,38±0,42	3,28±0,22**	3,62±0,33**	4,92±0,35

Примітка: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$

гоцитарна активність нейтрофілів у крові риб I та II дослідних груп була нижчою, ніж у риб контрольної групи, проте лише окремі показники були статистично вірогідними. Зокрема, встановлено вірогідне зниження фагоцитарної активності у крові риб I та II дослідних груп в 1,1 разу ($P < 0,05$) та фагоцитарного числа — в 1,6 ($P < 0,01$) та 1,5 разу ($P < 0,01$) відповідно.

Висновки

Використання протипаразитарних препаратів з групи макроциклічних лактонів «Бровермектин-гранулят» та «Емабектин-бензоат» забезпечувало високу терапевтичну ефективність за спонтанного лернеозу короїв. «Бровермектин-гранулят» за умов застосування дворазово у дозі 60 мг/кг маси тіла виявив екстенсефективність 90 % та інтенсефективність 97,5 %. Екстенсефективність та інтенсефективність препарату «Емабектин-бензоат», застосованого в дозі 10,0 мг/кг маси протягом семи діб, склали, відповідно, 90 % та 97,7 %.

Комплексне застосування імуномодулятора «Авесстим» та протипаразитарного препарату «Бровермектин-гранулят» за лернеозу короїв забезпечувало знищення збудників інвазії, активізацію імунної системи, швидке відновлення ушкоджених тканин, покращення загального стану організму риб.

Перспективи подальших досліджень.

У зв'язку з одержаними результатами, виникає потреба дослідити ефективність запропонованої схеми застосування препаратів у виробничому досліді.

1. Yevtushenko A. V., Kovalenko L. V., Romanko M. Ye., Yevtushenko I. D., Belyba, V. G. Effect of albendazole on biochemical parameters of blood of scaly carp. *Veterinary medicine*, Kharkiv. 2008, № 90, pp. 173–177. (in Ukrainian)

2. Lobjko Yu. V., Berezovskyi A. V., Stybel V. V. Efficacy of brovermectyn-granulate on carp lerneosis infestation and its impact on fish hematological parameters. *Veterinary medicine*, Kharkiv, 2011, № 95, p. 366–367. (in Ukrainian)

3. Horsberg T. E. Avermectin use in aquaculture. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2012, Vol. 13(6), pp. 1095–1102.

4. Anderson D. P. Immunostimulants, adjuvants, and vaccine carriers in fish: Applications to aquaculture. *Annual Review of Fish Diseases*, 1992, Vol. 21, p. 281–307.

5. Davydov O. N., Abramov A. V., Kurovskaya L. Ya., Gemnihanov Yu. D., Neborachek S. I.; edit. Mandygra N. S. Biologicals and chemicals in aquaculture. Kyiv, Logos, 2009, 307 p. (in Russian)

6. De Bidhan C., Meena D. K., Behera B. K., Das Pronob, Das Mohapatra P. K., Sharma A. P. Pro-

biotics in fish and shellfish culture: immunomodulatory and ecophysiological responses. *Fish physiology and biochemistry*, 2014, Vol. (3), p. 921–971.

7. Levchenko V. I., Vlizlo V. V., Kondrahin I. P.; edit. V. I. Levchenko. *The clinical diagnosis of internal diseases*, Bila Cerkva, 2004, 608 p. (in Ukrainian)

8. Vlizlo V. V., Fedoruk R. S., Ratych I. B.; edit. V. V. Vlizlo. Laboratory methods of research in biology, veterinary medicine: a guide. Lviv, Spolom, 2012, 764 p. (in Ukrainian)