

МІНІСТЕРСТВО АГРАРНОЇ ПОЛІТИКИ ТА ПРОДОВОЛЬСТВА УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ АГРАРНИХ НАУК УКРАЇНИ

НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ БЮЛЕТЕНЬ

ДЕРЖАВНОГО НАУКОВО-ДОСЛІДНОГО КОНТРОЛЬНОГО ІНСТИТУТУ
ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК

I
ІНСТИТУТУ БІОЛОГІЇ ТВАРИН



НОВИЙ АНТИМІКРОБНИЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВІ ТИЛОЗИНУ ТАРТРАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ТЕЛЯТ

Т. І. Стецько¹, канд. с.-г. наук,
В. П. Музика¹, д-р вет. наук,
В. Н. Падовський¹, науковий співробітник,
Г. П. Угрин¹, молодший науковий співробітник,
О. Й. Калініна¹, старший науковий співробітник,
О. М. Дубін², канд. вет. наук

¹Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

²ПрАТ «Технолог»
вул. Стара прорізна, 8, м. Умань, Черкаська обл., 20300, Україна

*У статті наводяться результати клінічних досліджень нового вітчизняного антимікробного препарату на основі антибіотика макролідного ряду тилозину при лікуванні бронхопневмонії у телят. Вивчена чутливість до тилозину бактерій, виділених від хворих телят. Результати показали, що тилозин проявляє високий рівень чутливості щодо грампозитивних мікроорганізмів (*Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), збудників респіраторної інфекції у телят.*

Результати порівняльних клінічних досліджень засвідчили, що новий вітчизняний антимікробний препарат за ефективністю при лікуванні респіраторних захворювань бактеріальної етіології не поступається аналогічному за діючою речовиною та лікарською формою препарату зарубіжного виробництва.

Ключові слова: ТИЛОЗИН ТАРТРАТ, ТЕЛЯТА, БРОНХОПНЕВМОНІЯ, ЧУТЛИВІСТЬ, ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ.

Одним з основних факторів забезпечення ефективного ведення промислового скотарства є збереження молодняка великої рогатої худоби. Однак, незважаючи на профілактичні заходи у тваринництві залишається не до кінця вирішеною проблема захворювання телят на респіраторні захворювання, однією з основних причин економічних втрат у промисловому скотарстві, зумовлених падежем тварин, зниженням приросту живої маси тварин, а також витратами на лікування та профілактику захворювання. Найчастіше респіраторні захворювання у телят проявляються у формі гострої катаральної бронхопневмонії. При відсутності або неправильному лікуванні гостра форма бронхопневмонії може перейти у підгостру та хронічну форму з розвитком пневмофіброзу та серцевої недостатності [1].

Антибіотикотерапія є основою етіотропного лікування бронхопневмонії телят. При виборі антибактеріального засобу важливим є спектр антимікробної дії антибіотика та рівень чутливості до нього збудника чи збудників захворювання [2, 3]. Проте, вибір ефективного хіміотерапевтичного засобу часто ускладнений розвитком резистентності збудників інфекції до дії антибіотиків, при чому мікроорганізми можуть володіти опірністю до кількох антимікробних речовин, ко-резистентністю [4, 5].

До числа хіміотерапевтичних речовин, для яких характерна направлена антимікробна дія при лікуванні інфекцій дихальних шляхів, відноситься антибіотик макролідного ряду

тилозин. Особливістю його кінетики є здатність накопичуватися у тканинах (зокрема, паренхімі легень, слизовій бронхів тощо), трахеобронхіальному секреті. При цьому створюються високі концентрації цих препаратів в альвеолярних макрофагах і нейтрофілах. Досить високим є ступінь проникнення тилозину в клітини тканин організму тварин, створюючи в них терапевтично високі концентрації. Через цю основну фармакокінетичну властивість макроліди ефективні при лікуванні інфекцій із внутрішньоклітинною локалізацією збудника [6, 7].

Метою нашої роботи було вивчити терапевтичну ефективність нового антибактеріального препарату на основі тилозину тартрату Тилотар, водорозчинний порошок для перорального застосування, виробництва ПАТ «Технолог» (Україна), у порівнянні з препаратом Макролан ВП, водорозчинний порошок для перорального застосування, виробництва Інтерхеми веркер «Де Аделаар» Есті Ф.С. (Естонія), діючою речовиною якого є також тилозин тартрат, при лікуванні катаральної бронхопневмонії у телят.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на базі Навчально-наукового виробничого центру «Комарнівський» Львівського національного університету ветеринарної медицини і біотехнологій імені С.З. Гжицького. Дослідними тваринами були 22 телят чорно-рябої породи, віком від 2 до 2,5 місяців, із симптомами гострого респіраторного захворювання.

Клініко-діагностичне дослідження тварин проводили згідно з «Методичними рекомендаціями до лабораторних занять із загальної діагностики та дослідження загального стану організму тварини» [8].

Від хворих телят для мікробіологічного дослідження відбирали зразки біоматеріалу (катарально-гнійний ексудат з носових отворів). Тест на чутливість мікрофлори біоматеріалу до тилозину проводили методом дифузії в агар з використанням стандартних дисків з тилозином (150 мкг) [9]. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили за загальноприйнятими мікробіологічними методиками [10,11]. Мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) тилозину в досліджуваному препараті та препараті порівняння для бактерій-ізолятів проводили методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі [12]. Для цього готували розведення досліджуваного препарату і препарату порівняння у поживному бульйоні, щоб отримати такі концентрації тилозину: 200; 100; 50; 25; 12,5; 6,2; 3,1; 1,6; 0,8; 0,4 і 0,2 мкг/мл середовища. Отримані результати тесту на чутливість та значення МІК інтерпретували згідно з Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals [13]. Інтерпретацію результатів тесту на чутливість мікроорганізмів до тилозину проводили за такими критеріями: діаметр зони затримки росту навколо диска з тилозином ≥ 26 мм — мікрофлора чутлива; діаметр зони затримки росту навколо диска з тилозином 25-23 мм — мікрофлора помірно чутлива; діаметр зони затримки росту навколо диска з тилозином ≤ 22 мм — мікрофлора резистентна. Інтерпретацію результатів отриманих значень МІК тилозину для виділених штамів бактерій проводили таким чином: МІК тилозину ≤ 4 мкг/мл — штам мікроорганізму чутливий; МІК тилозину від 4 до 16 мкг/мл — штам мікроорганізму помірно чутливий; МІК тилозину ≥ 16 мкг/мл — штам мікроорганізму резистентний.

Із хворих телят, що дали позитивний результат тесту на чутливість до тилозину (мікрофлора носових виділень була чутлива або помірно чутлива), були сформовані 2 групи телят по 9 голів у кожній. Телятам першої групи застосовували досліджуваний препарат Тилотар перорально з питною водою у дозі 1 г препарату на 50 кг маси тіла тварини двічі на добу протягом 7 діб. Телятам другої групи застосовували препарат порівняння Макролан ВП теж перорально з питною водою у дозі 1 г препарату на 50 кг маси тіла тварини двічі на добу протягом 7 діб.

У період антибіотикотерапії та упродовж 7 діб після останнього застосування препаратів проводили клінічний огляд піддослідних тварин, спостерігаючи за перебігом одужання тварин та фіксуючи основні фізіологічні показники їх здоров'я (температура тіла, пульс, частота дихальних рухів).

Результати й обговорення. Діагноз «бронхопневмонія телят» ставили на основі даних анамнезу, клінічних ознак захворювання та результатів бактеріологічних досліджень.

Причиною розвитку бронхопневмонії у молодняка ВРХ є умовно-патогенна мікрофлора, яка постійно присутня в дихальних шляхах здорових телят і активізується в ослабленому організмі внаслідок незадовільних умов утримання і годівлі. Телята в господарстві утримувалися в приміщеннях з незадовільною вентиляцією, з високою вологістю, з підвищеним вмістом аміаку і вуглекислого газу. Для телят застосовували прив'язне безвигульне утримання. У годівлі телят використовували малопоживний комбікорм та сіно поганої якості, немає вітамінної підгодівлі. Фактором зниження резистентності тварин стало і перенесення в ранньому віці шлунково-кишкових захворювань (диспепсія).

Захворювання протікало в гострій та підгострій формі. Клініка гострої форми характеризувалася підвищеною до 40-42 °С температурою. Тварини були мало рухливі, в'ялі, погано поїдали корм, важко та часто дихали. Характерними симптомами були частий вологий кашель та катарально-гнійні виділення з носових отворів. При перкусії виявляли джерела притуплення, а при аускультатії — вологі хрипи і везикулярне дихання. Підгостра форма бронхопневмонії телят характеризувалася певним пригніченим станом тварин, зниженням апетиту, вологим кашлем і задишкою. Температура тіла тварини зранку була в нормі, надвечір підвищувалася на 1-1,5 °С. При аускультатії відмічали хрипи та бронхіальне дихання, а при перкусії виявляли уражені зони легень (джерела притуплення).

Результати тесту на чутливість мікрофлори біоматеріалу до тилозину показані на рисунку 1.

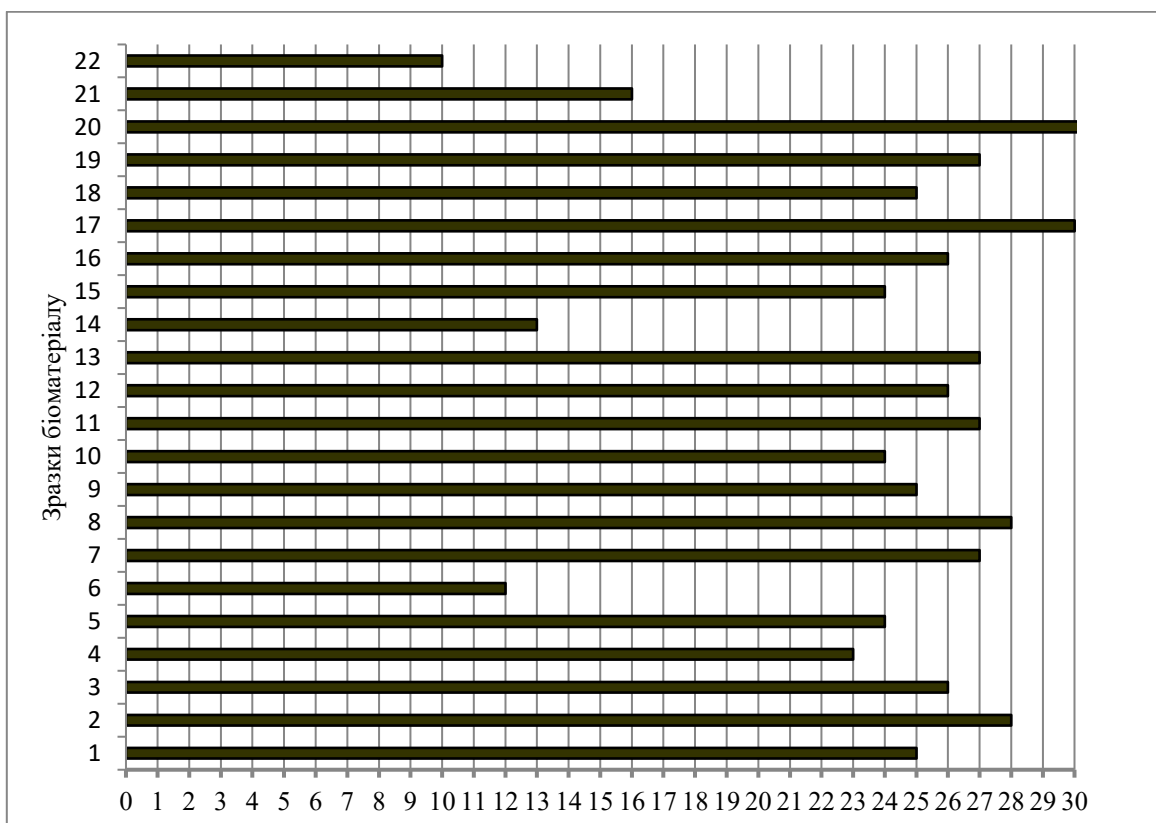


Рис. 1. Діаметр зон затримки росту навколо диска з тилозином, мм (n=22)

Результати показали, що мікрофлора 11 зразків біоматеріалу виявилася чутливою до тилозину (50 %), 7 зразків – помірно чутливою (31,8 %) і 4 зразків – резистентною (18,2 %). Чутливими і помірно чутливими до тилозину були мікроорганізми 18 зразків гнійно-катаральних виділень з носа хворих телят (81,2 %).

Для виділення мікроорганізмів проводили первинний посів матеріалу на звичайний агар (МПА). Отримані ізольовані колонії пересівали в пробірки з МПБ і МПА для отримання чистої культури. З усіх зразків біоматеріалу було виділені й ідентифіковані пневмококи. На МПА вони давали ріст дрібних круглих з рівними краями колоній, а в МПБ — легке рівномірне

помутніння і невеликий осад. На кров'яному агарі мікроорганізми росли у вигляді ніжних плоских колоній із зоною гемолізу навколо них. У падаючому світлі колонії мали зеленкувато-сірий колір, темний у центрі і більш світліший на периферії. З бульйонної культури виділеного мікроорганізму та із колоній з ознаками, характерними для пневмокока, готували мазки і фарбували по Граму. Мікроскопія зразків показала грампозитивні коки, розташовані парами, місцями у вигляді коротких ланцюжків, що характерно для *Diplococcus pneumoniae*.

З 5-ти зразків матеріалу були виділені та ідентифіковані стафілококи. Стафілококи на МПА утворювали круглі, з рівними краями, випуклі колонії з золотистим відтінком, діаметром 2-5 мм. У рідкому поживному середовищі (МПБ) мікроорганізми давали інтенсивний ріст — спостерігалось рівномірне помутніння середовища з утворенням пухкого осаду. Посів на кров'яний агар дав чіткі зони гемолізу навколо колоній. У мазках із агару, фарбованих за Грамом, знаходили грампозитивні коки, які за морфологічними ознаками можна віднести до *Staphylococcus aureus*.

Результати визначення бактеріостатичної активності тилозину в препаратах Тилотар і Макролан ВП для ізолятів *Diplococcus pneumoniae* показані на рисунку 2.

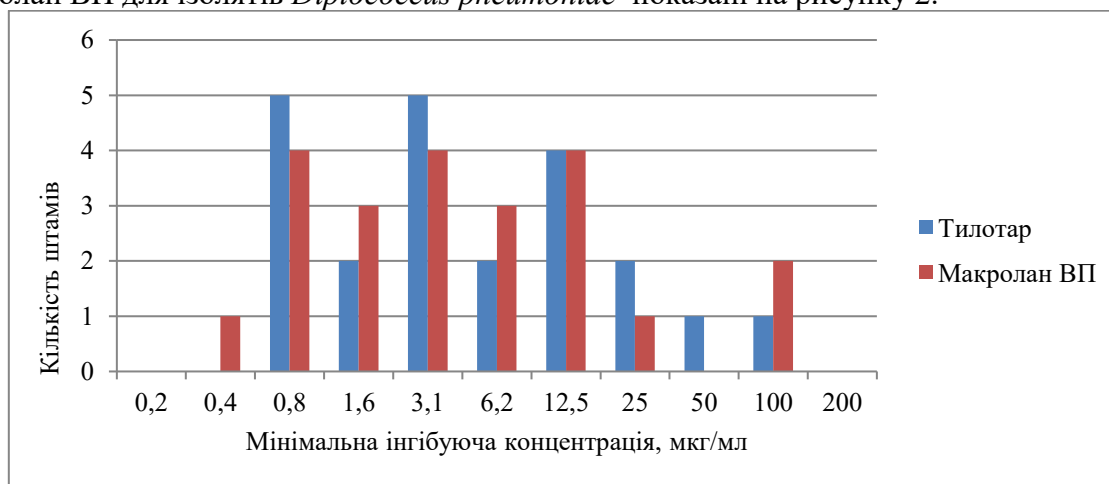


Рис. 2. МІК препаратів Тилотар і Макролан ВП для ізолятів *Diplococcus pneumoniae* (n = 22)

За рівнем бактеріостатичної активності тилозину 12 ізолятів *Diplococcus pneumoniae* (54,5 %) були чутливими як до препарату Тилотар, так і препарату Макролан ВП. За отриманими значеннями МІК тилозину помірно чутливими до препарату Тилотар виявилися 6 штамів (27,3 %) стрептококів, а резистентними – 4 штами (18,2 %). До препарату Макролан ВП помірну чутливість проявили 7 штамів стрептококів (31,8 %), а резистентність – 3 штами (13,6 %). Отримані результати свідчать про приблизно однаковий ступінь бактеріостатичної активності тилозину в препаратах Тилотар та Макролан ВП до ізолятів *Diplococcus pneumoniae*.

Отримані значення МІК тилозину для ізолятів *Staphylococcus aureus* наведені у таблиці.

Таблиця

МІК тилозину для ізолятів *Staphylococcus aureus*, n = 5

Розведення, мкг/мл	Номер штамів									
	1		2		3		4		5	
	Тилотар	Макролан	Тилотар	Макролан	Тилотар	Макролан	Тилотар	Макролан	Тилотар	Макролан
200	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12,5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

3,1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1,6	+	+	—	—	+	+	—	—	—	—	—
0,8	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+	+
0,4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
МПК, МКГ/МЛ	3,1	3,1	1,6	1,6	3,1	3,1	1,6	1,6	0,8	1,6	1,6

Примітка: «—» - ріст відсутній (бульйон прозорий);
«+» - ріст присутній (помутніння бульйону).

За рівнем, бактеріостатичної активності досліджуваного препарату та препарату порівняння по відношенню до ізолятів виділених штамів *Staphylococcus aureus* усі виділені штами виявилися чутливими до тилозину.

Клінічний огляд піддослідних тварин показав, що вже на 3-5 добу лікування у переважної більшості телят обох груп знизилася до фізіологічної норми температура тіла, зменшилась кількість серцевих скорочень та дихальних рухів. Покращився загальний стан, поведінка тварин стала більш активною. З носових отворів спостерігалися незначні виділення серозного характеру. Кашель був короткий, вологий. При аускультатії – посилене везикулярне дихання, хрипів не було. На 6-8-у добу після початку антибіотикотерапії загальний стан тварин був задовільний, апетит повністю відновився. Повністю припинилися носові виділення. Дихання стало грудо-черевне, симетричне, кашель був відсутній. При перкусії грудної клітки – легеневий звук, а при аускультатії – везикулярне, без хрипів, дихання. Проте, у трьох телят (одного з дослідної групи і двох з контрольної групи) кашель ще спостерігався. Провівши клінічний огляд тварин на 7-у добу після завершення проведеного курсу антибіотикотерапії, не було виявлено будь-яких симптомів бронхопневмонії в усіх телят обох груп.

Посів крові, взятої від телят обох груп на 7-у добу після антибіотикотерапії, на звичайні поживні середовища (МПА, МПБ) не дав будь-якого росту мікрофлори, що є ще одним свідченням одужання тварин.

Таким чином, ефективність препарату Тилотар, як і препарату порівняння Макролан ВП при лікуванні бронхопневмонії телят, викликаній чутливими до тилозину мікроорганізмами, становила 100 %. За період спостереження не спостерігали проявів побічних ефектів та негативних явищ від застосування препаратів.

ВИСНОВКИ

1. Макролідний антибіотик тилозин проявляє високу антимікробну активність по відношенню до грампозитивних бактерій (*Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), збудників респіраторних захворювань у телят.

2. Проведені клінічні дослідження препарату Тилотар показали, що цей хіміотерапевтичний засіб, у рекомендованому виробником дозуванні, є ефективним при лікуванні респіраторних захворювань (бронхопневмонія) у телят, викликаних чутливими до тилозину штамми мікроорганізмами.

3. За рівнем ефективності при лікуванні бронхопневмонії у телят препарат Тилотар не поступався аналогічному за діючою речовиною та лікарською формою препарату іноземного виробництва Макролан ВП.

Перспективи досліджень. Впровадження у практику ветеринарної медицини нових антимікробних препаратів, які володіють широким спектром антимікробної дії, за високого рівня чутливості мікроорганізмів до їх діючих речовин, підвищить ефективність лікування бактеріальних інфекцій у с.-г. тварин.

A NEW ANTIMICROBIAL PREPARATION BASED ON TILOSIN TARTRATE FOR THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISEASES OF CALVES

T. I. Stetsko¹, V. P. Muzyka¹, V. N. Padovsky¹, H. P. Ugryn¹, O. Y. Kalinina¹, O. M. Dubin²

¹State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

²PSC "Technolog",
8, Stara Prorizna Str., Uman, Cherkassy region, 20300, Ukraine

S U M M A R Y

In the article the results of clinical trials of a new domestic antimicrobial drug based on tylosin, the antibiotic of the macrolide group, for the treatment of bronchopneumonia of calves are presented. The sensitivity of tylosin to bacteria isolated from sick calves had been studied. The results showed that tylosin demonstrates high levels of sensitivity to gram-positive microorganisms (*Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), pathogens of respiratory infections of calves.

The results of comparative clinical studies had shown that the new domestic antimicrobial drug by the effectiveness in the treatment of respiratory diseases of bacterial etiology was not inferior to similar in the active substance and the pharmaceutical form of the drug of foreign production.

Keywords: TILOSIN TARTRATE, CALVES, BRONCHOPNEUMONIA, SENSITIVITY, THERAPEUTIC EFFICIENCY.

НОВЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ ТИЛОЗИН ТАРТРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ТЕЛЯТ

Т. И. Стецко¹, В. П. Музыка¹, В. Н. Падовский¹, Г. П. Угрин¹, О. И. Калинина¹, О. М. Дубин²

¹Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

²САТ «Технолог»
ул. Старая прорезная, 8, г. Умань, Черкасская обл., 20300, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье приводятся результаты клинических исследований нового отечественного антимикробного препарата на основе антибиотика макролидного ряда тилозина при лечении бронхопневмонии у телят. Изучена чувствительность к тилозину бактерий, выделенных от больных телят. Результаты показали, что тилозин проявляет высокий уровень чувствительности в отношении грамположительных микроорганизмов (*Diplococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), возбудителей респираторной инфекции у телят.

Результаты сравнительных клинических исследований показали, что новый отечественный антимикробный препарат по эффективности при лечении респираторных заболеваний бактериальной этиологии не уступает аналогичному по действующему веществу и лекарственной формой препарату зарубежного производства.

Ключевые слова: ТИЛОЗИНА ТАРТРАТ, ТЕЛЯТА, БРОНХОПНЕВМОНИЯ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Данилевский В. М. Бронхопневмония телят: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение // В. М. Данилевский, Ветеринария. – 1985. – № 1. – С. 16 – 19.
2. Стецко Т. І. Засади ефективної антибіотикотерапії у ветеринарній медицині // Т. І. Стецко, Ветеринарна біотехнологія. – 2008. – № 13 (1). – С. 194–203.
3. McEwen S. A., Fedorka-Cray P. J. Antimicrobial use and resistance in animals / S. A. McEwen, P. J. Fedorka-Cray // Clin. Infect. Dis. – 2002. – V. 34 (Suppl. 3). – P. 93–106.

4. *Summers A. O.* Generally overlooked fundamentals of bacterial genetics and ecology / A. O. Summers // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 85 – 924.
5. *Авдєєва Л. В.* Проблема резистентності мікроорганізмів до антибіотиків / Л. В. Авдєєва // *Лабораторна діагностика.* – 1998. – № 3(5). – С. 36–38.
6. Prescott J. F, Baggot J. D. *Antimicrobial therapy in veterinary medicine.* 2nd ed. Ames, IA: Iowa State University Press, 1993: 119-26; 187-203.
7. *Adams H. R.* *Veterinary Pharmacology and Therapeutics,* 8th ed. Ames: Iowa State University Press.– 2001.– 876-882.
8. *Горбатюк Б. І.* Методичні рекомендації до лабораторних занять діагностики та дослідження загального стану організму тварини // Б. І. Горбатюк – Львів, 2004. – 72 с.
9. Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів методом дифузії в агар за допомогою стандартних дисків з антибіотиками (затверджені науково-методичною радою ДКВМ України від 20.12.2007 р.) // В. П. Музика, Т. І. Стецько та ін. – Львів, 2010. – 12 с.
10. *Микробиологические и вирусологические методы исследования в ветеринарной медицине : справ. пособие* // Под ред. А. Н. Головки. – Х.: НТМТ, 2007. – 511 с.
11. *Хоулт Дж.* *Определитель бактерий Берджи* / Дж. Хоулт., Н. Криг // *Девятое Издание* в 2-х томах. – Москва: Мир, 1997.
12. Методичні вказівки по визначенню бактеріостатичної та бактерицидної концентрації антибактеріальних препаратів методом серійних розведень (затверджені науково-технічною радою ДДВМ України Міністерства агрополітики України від 19.12.2002р) // В. П. Музика, Т. І. Стецько, Г. П. Угрин – Київ, 2007. – 6с.
13. *M31-S1 Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Informational Supplement.* – Vol. 24 – No. 17.

Рецензент – І. М. Кушнір, д. вет. н., с. н. с., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.