

месяцев больше при комплексном термическом способе на 16,44 кг и химическом – 18,24 кг, чем у телят контрольной группы на 1 голову.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белявский, В. Н. Комплексная фармакопрофилактика стрессов у молодняка крупного рогатого скота в условиях промышленной технологии / В. Н. Белявский, В. П. Гудзь, С. С. Ушаков // Актуальные проблемы ветеринарной фармакологии, токсикологии и фармации: материалы III Съезда фармакологов и токсикологов России / Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины [и др.]. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 59-61.
2. Веремей, Э. И. Ветеринарные мероприятия на молочных комплексах / Э. И. Веремей, В. А. Журба, В. М. Руколь. – Минск: Белорусское сельское хозяйство, 2010. – 28 с.
3. Никитенко, И. М. Адаптация, стрессы и продуктивность сельскохозяйственных животных / И. М. Никитенко, С. И. Плященко, А. С. Зеньков. – Минск: Ураджай, 1988. – 200 с.: ил. – Библиогр.: С. 198-199.
4. Boandl, K. E. Effects of handling, administration of a local anesthetic and electrical dehorning on plasma cortisol in Holstein calves / K. E. Boandl, J. E. Wohlt, R. V. Carsia // Journal of Dairy Science. – 1989. – Vol. 72, № 8. – P. 2193-2197.
5. Cortisol responses to dehorning of calves given a 5-h local anaesthetic regimen plus phenylbutazone, ketoprofen, or adrenocorticotropic hormone prior to dehorning / M. A. Sutherland [et al.] // Research in Veterinary Science. – 2002. – Vol. 73, № 2. – P. 115-123.
6. Effects of shallow scoop and deep scoop dehorning on plasma cortisol concentrations in calves / C. M. McMeekan [et al.] // New Zealand veterinary journal. – 1997. – Vol. 45, № 2. – P. 72-74.
7. Miksch, D. Preconditioning programs for feeder cattle / D. Miksch // Mod. Veter. Pract. – 1984. – Vol. 65, № 5. – P. 341-344.

УДК 619:615.33:[616.2+616.7]

ФАРМАКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА «ТУЛАМЕТИН» ПРИ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОРОСЯТ

В. Н. Белявский, И. Т. Лучко

УО «Гродненский государственный аграрный университет»
г. Гродно, Республика Беларусь (Республика Беларусь, 230008,
г. Гродно, ул. Терешковой, 28; e-mail: ggau@ggau.by)

Ключевые слова: препараты «Драксин», «Туламетин», токсичность, мыши, поросята, бронхопневмония, лечение, эффективность.

Аннотация. В результате проведенных опытов было установлено, что препарат «Туламетин» при подкожном введении в дозах, значительно превышающих терапевтические, не вызывает летального исхода у мышей. Среднесмертельная доза при внутрижелудочном введении лабораторным животным составила более 5000 мг/кг, следовательно, Туламетин может быть отнесен к 4 классу опасности – вещества малоопасные. Применение препарата в сви-

новодстве показало, что он по терапевтической эффективности при бронхопневмонии не уступает известному зарубежному препарату «Драксин».

PHARMACO-TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS AND THERAPEUTIC EFFICACY OF THE DRUG TULAMETIN IN RESPIRATORY DISEASES IN PIGS

V. N. Belyavsky, I. T. Luchko

EI «Grodno state agrarian university»

Grodno, Republic of Belarus (Republic of Belarus, 230008, Grodno, 28 Tereshkova st.; e-mail: ggau@ggau.by)

Key words: *preparations «Draksin», «Tulametin», toxicity, mice, piglets, bronchopneumonia, treatment, efficiency.*

Summary. *As a result of the experiments, it was found that the drug «Tulametin» when administered subcutaneously in doses significantly higher than therapeutic, does not cause death in mice. The mean lethal dose when administered intragastrically to laboratory animals was more than 5000 mg/kg, therefore, Tulametin can be classified as hazard class 4 - low-hazard substances. The use of the drug in pig breeding has shown that its therapeutic efficacy in bronchopneumonia is not inferior to the well-known foreign drug Draksin.*

(Поступила в редакцию 02.06.2022 г.)

Введение. В условиях современных промышленных комплексов и крупных животноводческих ферм при бактериальных инфекциях и многих незаразных болезнях (терапевтических, хирургических, акушерско-гинекологических) наиболее жизненно важной является антимикробная химиотерапия с использованием антибиотиков. Разумное применение противомикробных препаратов способствует выздоровлению больных животных и улучшению благополучия стада [2]. Существует мнение, что одним из перспективных направлений повышения эффективности химиотерапии является создание комплексных антимикробных препаратов с различными механизмами активно действующих веществ, направленное на расширение антибактериального спектра, повышение антимикробной активности за счёт синергизма, снижение побочного эффекта по сравнению с монопрепаратами, предупреждение развития устойчивости микроорганизмов [1]. Но с терапевтической точки зрения, монотерапия – лечение одним, оптимальным в каждом конкретном случае антибиотиком более эффективное по сравнению с комбинированным применением нескольких препаратов [4]. В качестве эффективных противомикробных моносредств в ветеринарной практике много лет успешно используются препараты из группы макролидов. Первыми в этой группе были природные антибио-

тики эритромицин и олеандомицин, а позднее начали использовать препараты на основе тилозина (тиланик, билозин, тиловет, тилар, фармазин и др.). Тилозин – это антибиотик, оказывающий бактериостатическое действие на большинство грамположительных (кокков, коринебактерий, клостридий, эризипилотрикс) и некоторых грамотрицательных микроорганизмов (пастерелл, гемофилюсов, бруцелл) вибрионов лептоспир, риккетсий, спирохет и микоплазм. По данным С. Б. Лыско и соавт., чувствительность полевых изолятов *Mycoplasma gallisepticum* к фармазину и тилозину тартрата составила соответственно 87 и 86 % [6]. Поэтому С. Г. Дорофеева утверждает, что наилучшим препаратом для разработки программы контроля респираторного микоплазмоза птиц может быть тиланик в дозе 0,5 г на 1 л воды курсом 3 дня [3]. Применение микрогранулята тилозина «Балканфарма» с комбикормом позволяет эффективно и экономически выгодно бороться с инфекциями, вызываемыми *Mycoplasma gallisepticum* и *M. sinoviae*, и профилактировать инвазии эймерий [12]. Эффективным оказалось применение тилозина в сочетании с аммония хлоридом, норсульфазолом и никотиновой кислотой при лечении телят, больных бронхопневмонией. Данная схема способствовала наступлению выздоровления в течение 7,4 дня [13]. Березовский А. В. и соавт. установили, что комплексный антибактериальный препарат «ТимТил» на основе тилозина и тиамулина обладает высокой терапевтической эффективностью при смешанных желудочно-кишечных инфекциях бактериальной этиологии. В группе животных, которых лечили препаратом «ТимТил», выздоровело 19 животных из 20 заболевших, со сроком выздоровления $4,6 \pm 0,2$ суток, в контроле, где использовали «Тилозин 200», пало 20 % животных, выздоровление наступало в более продолжительные сроки – $5,4 \pm 0,6$ суток [1]. Исследования Шахова А. Г. и соавт. показали высокую лечебную эффективность 10%-го водного раствора фармазина в дозе 20 мг/кг массы тела внутримышечно 1 раз в день в течение 3-х суток при дизентерии свиней, а однократная инъекция фармазина в дозе 20 мг/кг массы тела свиньям, подозреваемым в заражении возбудителем дизентерии, профилактирует возникновение болезни [15]. Тилозин достаточно успешно применялся в хирургической и акушерско-гинекологической практике. Было установлено, что 3%-я тилозиновая мазь, 10%-й водный раствор фармайода в сочетании с сальмопулом обладают высокой терапевтической эффективностью и ускоряют заживление абсцессов и гнойных ран на 5-7 дней против контроля [14]. Комплексный ветеринарный препарат «Ниокситил форте», в состав которого входят тилозин, рифампицин, нитроксалин и пропранолол, показал высокую терапевтическую эффективность (86,6-93,3 %) при

послеродовых эндометритах у коров. Он способствовал уменьшению тяжести и длительности течения болезни в 1,2 раза, ускорению восстановления гистоморфологической структуры эндометрия [11]. Однако на протяжении нескольких десятилетий «эры антибиотиков» представители микробной флоры продемонстрировали способность быстро приспосабливаться к непривычным, неблагоприятным для себя условиям и, согласно законам эволюции и естественного отбора, сформировали устойчивость (резистентность) к антибактериальным препаратам, постепенно приводя к снижению их эффективности [1]. Эта закономерность в отношении антибиотиков из группы макролидов подтверждается многими исследованиями. Например, при лечении 93 кошек с острым и 64 животных с подострым течением хламидиоза было установлено, что наиболее эффективной оказалась эубиталовая мазь, терапевтическая эффективность тетрациклиновой 3%-й мази была средней, а колбиоциновой и эритромициновой мази – низкой: через 2 недели выздоровели 42,9 и 43,3 % [9]. На низкую чувствительность (зона задержки <16 мм) роста культур *Streptococcus aqalactiae*, *Escherichia coli*, *Pasteurella multocida* и других, выделенных из эмбрионов бройлеров, спермы быка, патологического материала от павших свиней и бройлеров и из молока коров, больных маститом, к тилозину и эритромицину указывают многие авторы [5, 6, 7, 16]. Поэтому возникла необходимость в создании новых и более эффективных макролидов. Появились препараты на основе азитромицина (подгруппа азалидов) и тулатромицина (триамилиды), обладающие более продолжительным действием и широким спектром действия, меньшей токсичностью. Так, при лечении животных с респираторными болезнями бактериальной этиологии хорошо зарекомендовал себя препарат «Драксин» (Zoetis), содержащий в 1 мл 100 мг тулатромицина. Он обеспечивает широкий спектр действия, терапевтический эффект до 15 дней после однократного введения, обладает высокой тропностью к тканям лёгких, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами. В условиях производства было доказано, что одна инъекция драксина способна действовать в течение 10 дней, а его назначение поросётам на этапе дорастивания повышает их выживаемость и ускоряет выздоровление. Однако этот препарат зарубежного производства многие сельхозпредприятия не могут приобрести из-за высокой стоимости.

Цель работы – определить параметры острой оральной токсичности и изучить терапевтическую эффективность препарата «Туламетин» (Беларусь) в сравнении с аналогичным препаратом «Драксин» при бронхопневмонии у поросят.

Материалы и методы исследований. Изучение острой токсичности препарата «Туламетин» проводили в мини-виварии кафедры фармакологии и физиологии УО «Гродненский государственный аграрный университет».

Для проведения испытаний использовалась опытная серия 010321 препарата «Туламетин» для парентерального применения, изготовленная 01.03.2021 г на ООО «СТС-Фарм». Исследования проводили на белых мышах в соответствии с «Методическими указаниями по токсикологической оценке химических веществ и фармакологических препаратов, применяемых в ветеринарии» (Минск, 2007) .

Туламетин – это препарат в форме раствора для инъекций. В 1 мл препарата содержится в качестве действующего вещества 100 мг тула-тромицина и вспомогательные вещества (пропиленгликоль, моно-тиоглицерол, лимонная кислота, хлористоводородная кислота, натрия гидроокись, вода для инъекций).

Для определения острой оральной токсичности препарата «Туламетин» использовали белых мышей массой 18-20 г, из которых были сформированы 3 подопытных группы и одна контрольная по 6 животных в каждой.

Мышам первой опытной группы после 12-часовой голодной диеты внутривентриально с помощью шприца типа «Рекорд» на 2 мл и металлического зонда с наплавленной оливой вводили 0,3 мл препарата «Туламетин» в нативном виде, что соответствует дозе 15 000 мг/кг (по препарату).

Животным второй опытной группы после 12-часовой голодной диеты ввели внутривентриально 0,2 мл препарата «Туламетин» в нативном виде, что составляет 10 000 мг/кг массы тела (по препарату).

Мышам третьей группы после 12-часовой голодной диеты внутривентриально ввели 0,1 мл препарата «Туламетин», что соответствует дозе 5000 мг/кг (по препарату).

Мышам контрольной (5-й) группы после 12-часовой голодной диеты внутривентриально ввели 0,3 мл воды.

Наблюдения за подопытными мышами вели в течение 14 суток.

Изучение острой токсичности препарата «Туламетин» при однократном подкожном введении проводили на белых мышах массой 19-21 г. Для проведения опыта было сформировано две подопытных группы и одна контрольная по 5 животных в каждой. Препарат вводили подкожно в области спины за лопаткой с помощью инсулинового шприца для одноразового использования. Для удобства дозирования препарат предварительно развели в воде для инъекций в соотношении 1 : 5. Мышам первой опытной группы ввели 0,02 мл препарата «Тула-

метин», что соответствует дозе по препарату 1000 мг на 1 кг массы животного. Мышам второй опытной группы ввели 0,01 мл препарата «Туламетин», что соответствует дозе по препарату 500 мг на 1 кг массы тела животного, а животным третьей контрольной группы подкожно ввели 0,1 мл воды для инъекций.

Клинические исследования выполнялись в условиях СТФ «Ельня» ОАО «Щучинагропродукт» Щучинского района. Для проведения клинических исследований использовалась опытная серия 010321 препарата «Туламетин», изготовленного ООО «СТС-Фарм», и аналогичный препарат «Драксин», производства «Zoetis».

Для проведения исследований по принципу условных аналогов, постепенно, по мере выявления бронхопневмонии у поросят в возрасте 60-70 дней формировали контрольную (драксин, n = 42) и опытную (туламетин, n = 50) группы. Диагноз ставили с учетом анамнестических данных, эпизоотологических, клинических и лабораторных исследований. У больных поросят выявляли кашель, у некоторых повышение t тела, ухудшение аппетита, угнетение, гиперемия слизистых оболочек носа и конъюнктивы, учащение дыхания, при аускультации лёгких прослушивались хрипы, перкуссией лёгочного поля устанавливали очаги притупления. В группы подбирали поросят примерно с одинаковой тяжестью заболевания. Туламетин и его аналог вводили больным поросётам однократно внутримышечно в область шеи в дозе 1 мл на 40 кг массы тела животного. Перед началом лечения проводили аэрозольную обработку помещения однохлористым йодом методом изотермической возгонки. По мере необходимости больным поросётам назначали общеукрепляющие, противовоспалительные, симптоматические и другие средства в зависимости от тяжести заболевания. Лечение продолжалось до условного выздоровления молодняка (нормализации общего состояния, дыхания и температуры тела, улучшения аппетита, прекращения кашля). Эффективность лечения оценивали по длительности течения болезни, общему клиническому состоянию и сохранности поросят. На протяжении всего опыта за поросётами велось постоянное клиническое наблюдение.

Результаты исследований и их обсуждение. За время опыта гибель подопытных животных не выявлялась во второй и третьей подопытных группах. Сразу после введения препарата у большинства лабораторных животных отмечали продолжительное угнетение, уменьшение двигательной активности, у отдельных особей, получавших максимальную дозу препарата (1-я группа), отмечали вначале кратковременное беспокойство. Максимальная доза (0,3 мл) препарата привела к гибели 2-х особей из шести в группе (таблица 1).

Таблица 1 – Результаты изучения острой токсичности препарата «Туламетин»

№ п/п	Объём вводимого препарата, мл	Доза препарата, мг/кг	Количество мышей в опыте	Пало мышей	Сохранность, %
1	0,3	15000	6	2	66,7
2	0,2	10000	6	-	100
3	0,1	5000	6	-	100
4	0,3 воды	-	6	-	100

Через некоторое время после введения у лабораторных животных состояние нормализовалось, они через три часа принимали корм и воду, поведенческие реакции пришли в норму. Каких-либо нарушений у мышей контрольной группы не наблюдалось.

Результаты исследования токсикологических свойств препарата «Туламетин» на белых мышах показали, что при его подкожном введении в дозах 1000 и 500 мг/кг массы тела, которые многократно превышают рекомендуемую терапевтическую (1 мл туламетина на 40 кг массы тела), препарат не проявил выраженного отрицательного воздействия на организм лабораторных животных и не вызвал летального исхода ни в одной из групп. Большинство мышей после введения препарата были угнетены, слабо реагировали на корм, однако активность, аппетит, адекватные реакции на внешние раздражители постепенно, в течение суток восстановились.

В процессе проведения производственных испытаний препарата «Туламетин» было установлено, что течение болезни и развитие клинических признаков у поросят опытной и контрольной группы были схожими. Улучшение общего состояния наблюдалось через 2-3 дня в контроле и через 3-4 дня в опыте после начала лечения, длительность болезни у животных контрольной и опытной групп составила в среднем 6-7 дней, терапевтическая эффективность препарата «Драксин» составила 88 %, «Туламетин» – 86 % (таблица 2).

После продолжения лечения у 6 поросят опытной группы и 4 контрольной не улучшилось общее клиническое состояние после инъекции Драксина и Туламетина, но все животные выздоровели в течение 12-14 дней.

В контроле и опыте установлено по одному случаю падежа, соответственно сохранность в этих группах составила 97,6 и 98 %.

Таблица 2 – Лечебная эффективность препарата «Туламетин» при бронхопневмонии у поросят

№ п/п	Показатели	Единицы измерения	Группы животных	
			Контрольная (Драксин)	Опытная (Туламетин)
1.	Количество поросят в группе	голов	42	50
2	Выздоровело после однократной инъекции	голов	37	43
		%	88	86
3.	Продолжительность лечения	дней	6,6	6,9
4.	Пало и вынуждено убито	голов	1	1
		%	2,38	2,0
5.	Продолжили лечение другими антибиотиками	голов	4	6
		%	9,5	12
6.	Сохранность	%	97,6	98,0

Применение препарата «Туламетин» не вызвало каких-либо побочных явлений или осложнений у подопытных поросят.

Заключение. Выполненные исследования показали, что среднесмертельная доза (ЛД₅₀) при однократном оральном введении препарата «Туламетин» мышам составит более 5000 мг/кг массы тела. Следовательно, препарат «Туламетин» может быть отнесён по классификации ГОСТ 12.1.007-76 к 4 классу опасности – вещества малоопасные (ЛД₅₀ – выше 5000,0 мг/кг). Туламетин (в дозах, в 40 и 20 раз превышающих терапевтические) при однократном подкожном введении мышам не вызвал летального исхода.

При лечении поросят, больных бронхопневмонией, препарат «Туламетин», из группы макролидов, по своей терапевтической эффективности не отличался от аналогичного зарубежного препарата «Драксин», а поэтому может быть рекомендован для применения в практике ветеринарной медицины после его регистрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березовский, А. В. Эффективность препарата «ТимТил» при ассоциированных желудочно-кишечных инфекциях поросят / А. В. Березовский, Л. Г. Улько, В. В. Сенча // Учен. Зап. Учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почёта» гос. акад. ветеринар. медицины». – 2014. – т. 50, вып. 2, ч. 1. – С. 9-12.
2. Данилевская, Н. В. Особенности применения антибиотиков в ветеринарной практике / Н. В. Данилевская // Актуальные вопросы ветеринарной биологии, 2010. – № 3(7) – С. 37-41.
3. Дорюфеева, С. Г. Респираторный микоплазмоз птицы и методы его предупреждения / С. Г. Дорюфеева // Ветеринария. – 2005. – № 5. – С. 15-18.
4. Клінічна ветеринарна фармакологія: навчальний посібник / О. І. Каноюка [і др.]; за ред. О. І. Каноюки. – Одеса: «Астропринт», 2006. – 296 с.
5. Левченко, А. Г. Видовой состав и чувствительность к антибиотикам микрофлоры, выделенной из молока больных маститом коров / А. Г. Левченко, Е. С. Гашук // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: материалы V международного съезда фармакологов и токсикологов, Витебск, 26-30 мая 2015 г. / УО ВГАВМ. – Витебск, 2015. – С. 116-119.

6. Лыско, С. Б. Чувствительность микоплазм и эшерихий к антибактериальным препаратам / С. Б. Лыско, Н. Ф. Хатько, О. А. Сунцова // Ветеринария. – 2006. – № 3. – С. 31-32.
7. Микробная контаминированность эмбрионов бройлеров и чувствительность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам / И. Т. Шапошников [и др.] // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: материалы V международного съезда фармакологов и токсикологов, Витебск, 26-30 мая 2015 г. / УО ВГАВМ. – Витебск, 2015. – С. 400-402.
8. Музыка, В. П. Антибиотикорезистентность в ветеринарной медицине / В. П. Музыка, Т. И. Стецко, М. В. Пашковская // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: материалы V международного съезда фармакологов и токсикологов, Витебск, 26-30 мая 2015 г. / УО ВГАВМ. – Витебск, 2015. – С. 20-26.
9. Обухов, И. Л. Эффективность глазных мазей при хламидиозном конъюнктивите кошек / И. Л. Обухов // Ветеринария. – 1999. – № 6. – С. 50-51.
10. Оценка эффективности препарата Dгахin на крупной свиноводческой ферме в России / А. Ф. Овчаренко [и др.] // Ветеринария. – 2008. – № 10 – С. 33-37.
11. Соловьев, А. В. Фармако-токсикологическая характеристика и терапевтическая эффективность ветеринарного препарата «Ниокситил Форте» при эндометритах у коров: автореф. дис. канд. ветеринар. наук: 16.02.03 – ветеринарная фармакология с токсикологией / А. В. Соловьев; Витеб. гос. акад. ветеринар. медицины. – Витебск, 2020. – 23 с.
12. Татарчук, О. П. Использование микрогранулята тилозина в комбикормах / О. П. Татарчук // Ветеринария. – 2005. – № 8. – С. 11-12.
13. Ульянов, А. Г. Эффективность применения никотиновой кислоты при лечении телят, больных бронхопневмонией / А. Г. Ульянов // Учен. Зап. Учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почёта» гос. акад. ветеринар. медицины». – 2007. – т. 43, вып. 1. – С. 246-247.
14. Ховайло, В. А. Клинико-гематологический статус коров при комплексном лечении 3% тилозиновой мазью, 10% фармайодом и сальмопулом / В. А. Ховайло // Учен. Зап. Учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почёта» гос. акад. ветеринар. медицины». – 2007. – т. 43, вып. 1 – С. 9-12.
15. Шахов, А. Г. Применение тилозинсодержащих препаратов при дизентерии свиней / А. Г. Шахов, А. В. Логачев // Ветеринария. – 2007. – № 7. – С. 22-27.
16. Эффективность применения антибактериальных препаратов для санации спермы быка / В.П. Музыка [и др.] // Актуальные проблемы и инновации в современной ветеринарной фармакологии и токсикологии: материалы V международного съезда фармакологов и токсикологов, Витебск, 26-30 мая 2015 г. / УО ВГАВМ. – Витебск, 2015. – С. 304-308.