

ВИВЧЕННЯ ТОЛЕРАНТНОСТІ ПРЕПАРАТУ ФЛОРІКОЛ НА ВЕЛИКІЙ РОГАТІЙ ХУДОБІ

В. П. Музика

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок

Дослідження толерантності нових лікарських засобів для ветеринарної медицини, у першу чергу антимікробних препаратів, сприяє вивченню механізму їх дії, впливу на морфо-функціональний стан організму цільових тварин, що може спрогнозувати та попередити появу побічних ефектів. У статті наведені результати дослідження толерантності нового комбінованого антимікробного препарату "Флорікол", створеного на основі флуорфеніколу та протизапальної нестероїдної речовини флуніксин меглуміну, на великій рогатій худобі. Отримані дані показали, що досліджуваний препарат при внутрішньом'язовому введенні впродовж 3 діб молодняку великої рогатої худоби у дозах, вищих у 2-10 разів за рекомендовану терапевтичну дозу, проявляє себе дуже толерантно, не впливаючи негативно на загальний клінічний стан телят, фізіологічний та функціональний статус їх організму.

На сьогодні для лікування респіраторних захворювань у тварин існує багато різних протимікробних препаратів. Ін'єкційні препарати на основі флуорфеніколу, фторованого похідного хлорамфеніколу або тіамфеніколу, антибіотика широкого спектру антимікробної дії, стали одними з основних антибактеріальних препаратів, що застосовуються у всьому світі для лікування респіраторних захворювань у великій рогатій худобі та свиней [1–3].

Для підвищення терапевтичного ефекту і запобігання ускладненням застосовують різні поєднання лікарських засобів. Патогенез респіраторних захворювань включає розвиток запального процесу в легенях із наступним розвитком захворювання, що часто призводить до ущільнення легень. Від ступеня розвитку цього запального процесу залежить, чи призведе захворювання до загибелі, хронічного відставання в рості та розвитку або до одужання тварини за легким перебігом. Доведено, що застосування нестероїдних протизапальних лікарських препаратів спільно з антибіотиками корисно при лікуванні респіраторного захворювання у тварин. Відомо, що препарати на основі нестероїдного протизапального засобу флуніксин меглумін ефективно призводить до швидкого зменшення піремії, що супроводжує інфекції дихальних шляхів бактеріальної етіології. Також доведено, що флуніксин зменшує ущільнення легень і необхідність повторного лікуванні антибіотиками [4, 5].

За кордоном проведені широкі дослідження по застосуванню флуніксин меглуміну спільно з антибіотиками для лікування респіраторних захворювань [6, 7]. Так, наприклад, флуніксин меглумін застосовують спільно в комбінації з окситетрацикліном [8–10]. Проте, флуніксин меглумін ще не використовували в комбінації з флуорфеніколом.

Терапевтична дія лікарських засобів реалізується шляхом впливу на фізіологічний стан та ті чи інші структури організму. Розкриття суті цього впливу дає змогу уявити механізм дії лікарських засобів і прогнозувати побічні ефекти. Для проведення досліджень при створенні нових ветеринарних лікарських засобів сучасна фармакологія широко використовує різні дослідження. Одним із них є дослідження толерантності препарату, коли вивчають його вплив на фізіологічний і функціональний стан організму цільових тварин за умов введення підвищених доз.

Метою нашої роботи було вивчення толерантності комбінованого антибактеріального препарату "Флорікол", розчину для ін'єкцій, діючими речовинами якого є флуорфенікол та флуніксин меглумін, за умов введення його підвищених доз молодняку великої рогатої худоби.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на п'ятнадцяти телятах чорно-рябої молочної породи (телочки) віком від 5 до 6 місяців живою вагою від 130 до 160 кг.

Тварин за принципом аналогів було розділено на 5 груп по 3 тварини в кожній. Телятам першої (контрольної) групи препарат не вводили. Тваринам II, III, IV і V груп був введений препарат "Флорікол" внутрішньом'язово (ІМ) у перерахунку на флорфенікол, відповідно, у дозі 20, 40, 100 і 200 мг флорфеніколу на 1 кг маси тіла на добу протягом 3 послідовних діб. Першу ін'єкцію робили в лівий бік шиї, на 2-у добу — у правий бік шиї, і третє введення — у лівий бік шиї. В одне місце ін'єкції вводили не більше 15 мл препарату.

За всіма тваринами вели щоденне клінічне спостереження. Кров від тварин брали на 1-у, 3-ю та 7-у добу експерименту. Гепаринізовану кров використовували для гематологічних досліджень, сироватку — для визначення біохімічних показників.

Клінічне спостереження за піддослідними тваринами проводили двічі на добу. При цьому фіксували загальний стан тварин, температуру тіла, частоту дихання, частоту серцевих скорочень, стан слизових оболонок, апетит, їх поведінку, стан шкірного та шерстного покриву, споживання води та корму, тощо. Також вивчали місця ін'єкцій, фіксуючи місцеву температуру, наявність набряку, почервоніння чи болючості.

У крові досліджували концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, величину гематокриту. У сироватці крові визначали вміст загального протеїну, концентрацію глюкози, активність лужної фосфатази та активність ферментів переамінування (аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази), вміст сечовини і креатиніну.

Результати й обговорення. При щоденному огляді суттєвих, видимих змін у поведінці та апетиті у тварин дослідних груп у порівнянні з тваринами контрольної групи не спостерігали. Температура тіла, частота дихальних рухів та серцевих скорочень у тварин усіх груп знаходилися в межах фізіологічної норми. Відхилень у загальному стані телят дослідних груп, окрім появи у деяких тварин діареї, яка тривала не більше 1–2 діб після припинення введення препарату, не спостерігали. Спостерігалось незначне зниження рубцевої активності (зменшення частоти та сили скорочень рубця) у телят IV та V дослідних груп.

Середня добова кількість споживання корму була знижена в тварин III, IV та V груп, порівняно з контрольною групою, на 5–7-у доби експерименту. Середня добова доза споживання води була також знижена на 3-ю добу у тварин IV та V груп.

Набряки та почервоніння в місці ін'єкції не були помічені у тварин II групи, але спостерігалися в однієї тварини III групи, у двох тварин IV та V груп, що є нормальною індивідуальною фізіологічною місцевою реакцією організму на введення підвищеної кількості як чужорідної речовини, так і більшого об'єму ін'єкційної дози, і не впливає на загальний фізіологічний стан тварин. Набряки самостійно проходили після припинення введення препарату.

Результати дослідження гематологічних показників телят за умов застосування внутрішньом'язово різних доз препарату "Флорікол" наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Гематологічні показники телят за умов застосування препарату "Флорікол" у підвищених дозах

Групи тварин, доза препарату	Доби	Гемоглобін, г/л	Еритроцити, $10^{12}/л$	Лейкоцити, $10^9/л$	Гематокрит
Група I (контроль), 0 мг/кг	1	106,0±4,0	7,3±0,2	7,3±0,2	35,6±1,5
	3	103,3±1,1	7,3±0,2	7,4±0,3	34,7±1,2
	7	103,0±2,3	7,2±0,2	7,3±0,2	37,1±0,9

Група II, 20 мг/кг	1	107,3±5,1	7,5±0,1	7,4±0,3	37,1±1,4
	3	107,0±4,0	7,3±0,1	7,2±0,3	36,8±0,7
	7	103,0±3,1	7,2±0,3	7,0±0,1	37,0±2,0
Група III, 40 мг/кг	1	101,0±2,7	7,3±0,2	7,4±0,1	36,9±1,3
	3	100,3±3,6	7,1±0,3	7,3±0,4	32,3±1,5
	7	96,7±2,2	6,8±0,2	7,7±0,1	33,5±1,1
Група IV, 100 мг/кг	1	103,3±3,0	6,9±0,4	7,6±0,1	35,8±1,5
	3	91,0*±2,2	6,8±0,2	7,8±0,0	32,0±1,7
	7	85,7**±2,9	6,6±0,2	8,3*±0,2	30,2*±1,0
Група V, 200 мг/кг	1	103,7±2,2	7,1±0,1	8,1±0,2	32,0±2,1
	3	96,3±2,4	6,3*±0,2	8,5*±0,1	30,3±0,8
	7	90,7*±1,8	5,8*±0,1	9,0**±0,3	30,1*±1,7

Примітка: тут і в наступних таблицях вірогідність * - $p < 0,5$; ** - $p < 0,05$ щодо контрольної групи тварин.

Як впливає з результатів, наведених у таблиці 1, спостерігається незначна різниця, порівняно з контролем, у гематологічних показниках у певні дні дослідження при введенні підвищених доз препарату. Так, виявлена статистично вірогідна різниця ($p < 0,05$), у зменшенні концентрації гемоглобіну в крові телят IV групи (за п'ятикратного збільшення рекомендованої терапевтичної дози) на 7-му добу, а також у збільшенні кількості лейкоцитів у крові телят V групи (за десятикратного збільшення рекомендованої терапевтичної дози) на 7-му добу.

Проте, не спостерігається будь-яких тенденцій або закономірностей в результатах, і жодну з відмінностей в гематологічних показниках телят дослідних груп, порівняно з контрольною, не можна вважати клінічно значущою, оскільки усі отримані значення перебувають у межах фізіологічної норми.

Результати дослідження біохімічних показників крові телят за умов застосування внутрішньом'язово різних доз препарату "Флорікол" наведено у таблиці 2.

Як бачимо з отриманих результатів, різниці у деяких біохімічних показниках крові телят різних дослідних груп від показників у контрольній групі є статистично вірогідні. Проте, як і у випадку з гематологічними показниками, якоїсь закономірної тенденції у зміні показників у той чи інший бік порівняно з контролем під впливом різних підвищених доз препарату не спостерігається. Статистично вірогідне зменшення вмісту загального білку, концентрації глюкози і активності лужної фосфатази, як і збільшення активності ферментів переамінування (АсАТ, АлАТ), а також концентрації сечовини і креатиніну у сироватці крові відмічається у телят різних дослідних груп і у різний період відбору крові. До того ж, не залежно від введеної дози, значення досліджуваних показників залишаються перебувати у межах фізіологічної норми.

Таблиця 2

Біохімічні показники телят за умов застосування препарату "Флорікол" у підвищених дозах

Групи тварин	Доби	Загальний білок, г/л	Глюкоза, ммоль/л	АсАТ, мккат/л	АлАТ, мккат/л	ЛФ, ОД/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л
Група 1 0 мг/кг (контроль)	1	62,8±0,9	2,7±0,1	0,30±0,01	0,17±0,01	24,3±2,2	3,8±0,5	81,2±6,2
	3	60,1±1,9	2,8±0,1	0,36±0,02	0,17±0,01	25,5±0,6	4,0±0,4	80,5±4,3
	7	62,1±1,6	2,6±0,2	0,31±0,01	0,19±0,01	22,2±1,1	4,0±0,2	79,2±5,3
Група 2	1	59,2±2,2	2,8±0,1	0,29±0,01	0,15±0,00	22,3±0,7	4,3±0,3	76,0±7,4

20 мг/кг	3	60,2±1,5	2,5 ±0,2	0,32±0,01	0,15±0,01	25,9±1,2	4,7*±0,2	81,9±4,4
	7	60,9±1,7	2,6±0,1	0,34±0,02	0,18±0,01	22,2±1,1	4,5±0,3	82,2±3,5
Група 3 40 мг/кг	1	64,0±1,8	2,4±0,0	0,33±0,02	0,16±0,01	24,5±0,7	3,9±0,3	77,9±2,7
	3	62,4±1,7	2,6±0,1	0,37±0,03	0,20±0,02	19,2*±0,6	4,3±0,3	85,0±6,0
	7	61,2±1,7	2,3±0,1	0,37±0,01	0,19±0,01	1. 2 0,0±0,8	4,6±0,5	95,6*±3,2
Група 4 100 мг/кг	1	60,5±2,1	2,6±0,1	0,35±0,02	0,18±0,01	23,3±1,8	4,2±0,1	80,2±7,2
	3	53,0*±1,1	2,6±0,2	0,45**±0,03	0,21±0,01	2. 2 0,1±1,3	5,1*±0,5	96,0*±7,2
	7	55,1±3,1	2,4±0,1	0,41*±0,02	0,22*±0,02	19,5*±2,5	4,8*±0,6	94,3*±6,8
Група 5 200 мг/кг	1	59,5±2,0	2,5±0,1	0,34±0,01	0,18±0,01	23,9±0,7	4,4±0,5	78,0±7,1
	3	55,6±2,3	2,3*±0,0	0,43*±0,02	0,23*±0,01	22,3±1,0	5,4**±0,6	97,7*±8,3
	7	53,9*±2,1	2,4±0,1	0,46**±0,02	0,23*±0,01	17,1*±0,9	5,5**±0,3	99,4**±5,9

В И С Н О В К И

1. Новий комбінований антимікробний препарат "Флорікол", розчин для ін'єкцій, при застосуванні молодняку великої рогатої худоби внутрішньом'язово упродовж 3 діб у дозах, що перевищують у 2–10 разів рекомендовану терапевтичну, проявляє себе дуже толерантно.

2. Препарат не викликає суттєвих побічних ефектів у місці ін'єкції, негативного впливу на загальний клінічний стан телят і змін морфо-функціонального стану їх організму.

Перспективи подальших досліджень. При розробці нового комбінованого антимікробного лікарського засобу дослідження впливу його підвищених доз на фізіологічний і функціональний стан організму цільових тварин необхідне для попередження небажаних клінічних побічних ефектів та негативного впливу на стан їх здоров'я.

THE STUDING OF THE TOLERANCE OF MEDICINAL PRODUCT FLORICOL USING CATTLE

V. P. Muzyka

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives

S U M M A R Y

The studying of the tolerance of new medicinal products intended for veterinary medicine, namely antimicrobial medicinal products, facilitates the studying of the action mechanism and influence on morpho-functional state of organism of target animals that can prognose and prevent various side effects. The article presents the results of tolerance studying of new antimicrobial non-steroid substance flunixin meglumine using cattle. The obtained results showed that tested medicinal product administered intramuscularly during 3 days to young cattle in the doses by 2-10 times higher than the recommended one is tolerant enough without negative influence on general clinical state of calves, physiological and functional state of their organism.

ИЗУЧЕНИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ ПРЕПАРАТА ФЛОРИКОЛ НА КРУПНОМ РОГАТОМ СКОТЕ

В. П. Музыка

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок

А Н Н О Т А Ц И Я

Исследование толерантности новых лекарственных средств для ветеринарной медицины, в первую очередь антимикробных препаратов, содействует изучению механизма их действия, влиянию на морфо-функциональное состояние организма целевых животных, что может спрогнозировать и предупредить появление побочных эффектов. В статье наведены результаты исследования толерантности нового комбинированного антимикробного препарата "Флорикол", созданного на основе флуорфеникола и противовоспалительного нестероидного вещества флуниксин меглумина, на крупном рогатом скоте. Полученные данные показали, что исследуемый препарат при внутримышечном введении на протяжении 3 дней молодяку крупного рогатого скота в дозах, выше в 2–10 раз рекомендованной терапевтической дозы, проявляет себя очень толерантно, не влияя негативно на общее клиническое состояние телят, на физиологический и функциональный статус их организма.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Syriopoulou V.P.* In vitro antibacterial activity of flourinated analogs of chloramphenicol and thiamphenicol / V.P. Syriopoulou [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1981. — Vol. 19(2). — P. 294-297.
2. *Lobell R.D.* Pharmacokinetics of florfenicol following intravenous and intramuscular doses to cattle / R.D. Lobell [et al.] // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* — 1994. — Vol. 17. — P. 253-258.
3. Nuflor injectable solution product information (Schering-Plough — ...Available at www.scheringploughanimalhealth.ca. Accessed on 9/18/06.
4. *Odensvik K.* Pharmacokinetics of flunixin and its effect on prostaglandin F2 alpha metabolite concentrations after oral and intravenous administration in heifers / K. Odensvik // *J. Vet. Pharmacol. Ther.* — 1995. — Vol. 18. — P. 254.
5. *Tobin T.* Pharmacology review: the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. II Equipoxen, meclofenamic acid, flunixin, and others / T.Tobin // *J Equine Med Surg* 1979 July; 3(7): P. 298-302.
6. *Сырьева О. М.* Комплексное лечение поросят при респираторных заболеваниях – экологическое обоснование [Текст] / О.М. Сырьева, О.В. Косинец // Сборник научных статей по материалам XIV Международной научной конференции студентов и магистрантов — Белорусская государственная сельскохозяйственная академия, Горки 27–29 ноября 2013 г. — ч. 1. — С. 315-317.
7. *Van Donkersgoed J.* A comparison of Florfenicol-Flunixin Meglumine Versus Tulathromicin for the Treatment of Undifferentiated Fever in Fall-Placed Feedlot Calves / J. Van Donkersgoed, J. Berg, S. Hendrick // *Veterinary Therapy.* — Vol. 10, No. 1-2. — P. 78-85.
8. *Keita A.* A combination oxytetracycline/flunixin treatment of respiratory infections in cattle / A. Keita, P. Pommier, E. Pagot, A. Couper, L. Cromie // *Revue Méd. Vét.* — 2007. — № 158. — P. 86-91.
9. *Tek Ç.* The effect of a single administration of parenteral oxytetracycline and flunixin meglumine combination on the reproductive performance of dairy cows with subclinical endometritis / Ç. Tek [et al.] // *Turk. J. Vet. Anim. Sci.* — 2010. — № 34(4). — P.319-325.
10. *Selman I.E.* Effects of Flunixin Meglumine and Oxytetracycline Therapy Alone and in Combination, in Calves with Experimentally Induced Pneumonic Pasteurellosis / I.E. Selman, E.V. Allan, R.G. Dalglish [et al.] // *Proceedings 14th World Congress on Diseases of Cattle.* — 1986. — Vol. 1. — P. 606-610.