

УДК: 615.33:619:636.5.034

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2025.1.45

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ МОКСИФЛОКСАЦИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИБАКТЕРИОЗЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

Юрин Д.В.* – канд. ветеринар. наук, вед. науч. сотр. (ORCID 0000-0001-9380-4136); Скворцов В.Н. – д-р ветеринар. наук, руководитель Белгородского филиала ВИЭВ (ORCID 0000-0002-9629-0000); Мазур А.Д. – млад. науч. сотр. (ORCID 0000-0003-1340-8024); Лаишевцев А.И. – канд. биол. наук, зав. лабораторией (ORCID 0000-0002-5050-2274)

ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно - исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К.И. Скрябина и Я.Р. Коваленко РАН»

*bes512@yandex.ru

Ключевые слова: лабораторные животные, экспериментальное заражение, колибактериоз, моксифлоксацин, фторхинолоны.

Key words: laboratory animals, experimental infection, colibacillosis, moxifloxacin, fluoroquinolones.

Поступила: 29.01.2025

Принята к публикации: 06.03.2025

Опубликована онлайн: 26.03.2025



РЕФЕРАТ

Выделенные от животных штаммы *Escherichia coli* являются комменсальными микроорганизмами, при этом некоторые серотипы способны вызывать патологию у животных. По этой причине разработка новых методов борьбы с колибактериозом остается актуальной. Целью данной работы было определение эффективности моксифлоксацина при лечении экспериментально зараженных кишечной палочкой белых мышей. Препарат вводили лабораторным животным внутривентрально в дозе 20 мг/кг массы тела один и два раза в день в течение одних, трех, пяти, семи и десяти суток. Установлено, что даже однократное введение моксифлоксацина показывает результаты, достоверно превышающие таковые в контрольной группе. Выявлена зависимость увеличения эффективности назначения препарата от длительности курса лечения и кратности его введения в первые три дня лечения. При однодневном курсе применения моксифлоксацина он слабоактивен (однократное введение) и активен при его назначении два раза в сутки. При трехдневном курсе лечения препарат можно считать активным при обоих способах назначения, но его эффективность и показатели выживаемости мышей при двукратном введении достоверно выше. Максимальная эффективность получена при назначении моксифлоксацина в течение 5, 7 и 10 дней (активен и высокоактивен). Однако статистическая обработка результатов показала, что, начиная с пятого по десятый день лечения кратность введения препарата не имеет решающего значения на эффективность его применения. Отличия между соответствующими группами были минимальны и статистически недостоверны. Исследование наглядно показало, что разработка эффективных схем применения моксифлоксацина для борьбы с колибактериозом требует изучения параметров его фар-

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Возбудитель колибактериоза животных – *Escherichia coli* является естественным представителем микробиоты желудочно-кишечного тракта позвоночных животных [1]. Это граммотрицательная палочка, относящаяся к семейству *Enterobacteriaceae*. Данный микроорганизм включает отдельные серотипы на основе определения соматических (O) и жгутиковых (H) антигенов. На данный момент зарегистрировано около 186 «O» и 53 «H» типов антигенов соответственно [2]. Хотя этот микроорганизм относят к комменсалам, известно, что некоторые серотипы способны вызывать гастроэнтериты, инфекции мочевыводящих путей и дыхательных путей, неонатальный менингит и многие другие заболевания животных [3; 4].

Меры борьбы с данными заболеваниями, прежде всего, направлены на их профилактику, но они не всегда бывают эффективны и достаточны. В этом случае ветеринарным специалистам приходится прибегать к использованию антимикробной терапии. Выбор подходящих антимикробных препаратов к настоящему времени весьма широк, однако особое место среди них занимают лекарственные средства из группы фторхинолонов. Используемые в ветеринарии препараты данной группы отличаются высокой антимикробной активностью в отношении возбудителя колибактериоза [5], имеют низкую токсичность [6] и хорошо проявляют себя при лечении инфекций разных видов животных [7; 8; 9]. Неоспоримым преимуществом является и то обстоятельство, что их лекарственные формы не требуют специального приготовления, стабильны при хранении и удобны в использовании. Целью данной работы было проведение предварительного исследования по определению эффективности назначения антимикробного препарата из группы фторхинолонов – моксифлоксацина при лечении экспериментально зараженных *E. coli* белых мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В опыте находилось 220 белых беспородных мышей, которые были разделены на 11 групп по 20 голов в каждой. Животным в экспериментальных группах внутривентриально вводили моксифлоксацин в дозе 20 мг/кг массы тела один и два раза в день в течение одних, трех, пяти, семи и десяти суток. Первой и второй группам мышей препарат вводили в течение одного дня, третьей и четвертой – в течение трех дней; пятой и шестой группам – пяти дней, седьмой и восьмой группам – семи дней; а девятой и десятой группам – десяти дней. Мыши в одиннадцатой группе служили контролем и лекарственное средство не получали. Лабораторных животных заражали внутривентриально по типу генерализованной формы инфекции [10]. Материал для заражения получали непосредственно перед заражением путем приготовления суспензии из смыва с суточной агаровой культуры кишечной палочки в стерильном растворе NaCl (0,9%), и доводили его до 1,0 значения стандарта мутности McFarland, после чего вводили внутривентриально с использованием иглы малого диаметра в объеме 0,5 мл. Доза возбудителя в данном опыте равнялась 150 миллионам колониеобразующих единиц (КОЕ) на животное.

Стандартная схема данного опыта предполагает наблюдение за животными в течение 10 суток [10]. Но из-за продления курса лечения до 10 суток, период наблюдения за мышами был увеличен до 20 дней. Эффективность исследованных схем введения моксифлоксацина оценивали по заболеваемости и смертности животных, а основным критерием был расчет параметра суммарной продолжительности жизни (СПЖ), выраженный в % от максимально возможной за период наблюдения (20 голов по 20 дней = 400 условных дней). Эффективность использованных схем назначения препарата оценивали по следующим показателям: доза высокоактивная – СПЖ не менее 80-100 %, доза активная – 40-80 %, доза слабоактивная – 30-40 %, и неактивной считали

дозу препарата, при использовании которой была бы получена разница в продолжительности жизни, статистически не отличная от таковой в контрольной группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

При воспроизведении экспериментальной инфекции критически важным является определение эффективной летальной дозы возбудителя, необходимой для развития клинических признаков заболевания у лабораторных животных. В предварительном исследовании было установлено, что таковая для использо-

ванной культуры *E. coli* составляет 150 миллионов КОЕ.

Как видно из полученных данных (таблица 1), внутрибрюшинное введение данного возбудителя белым мышам в контрольной группе приводит не только к их болезни, но и к 100% гибели. Суммарная продолжительность жизни животных в опыте составила всего 7,25% от возможной, что полностью соответствует данным, полученным нами ранее [7; 8; 9], и указывает на хорошее воспроизведение данной экспериментальной инфекции при постановке серии опытов.

Таблица 1 – Эффективность парентерального назначения моксифлоксацина в дозе 20 мг/кг массы тела

№ групп ы	Кратность вве- дения	Кол- во го- лов	Выжило		Пало		Суммарная продолжитель- ность жизни	
			Голов	%	Голов	%	Дней	%
1 день лечения								
1	1 раз в сутки	20	-	-	20	100	97	24,25
2	2 раза в сутки	20	-	-	20	100	182	45,5
3 дня лечения								
3	1 раз в сутки	20	-	-	20	100	143	35,75
4	2 раза в сутки	20	4	20	16	80	215	53,75
5 дней лечения								
5	1 раз в сутки	20	12	60	8	40	319	79,75
6	2 раза в сутки	20	3	15	17	85	260	65
7 дней лечения								
7	1 раз в сутки	20	2	10	18	90	214	53,5
8	2 раза в сутки	20	10	50	10	50	305	76,25
10 дней лечения								
9	1 раз в сутки	20	5	25	15	75	323	80,75
10	2 раза в сутки	20	9	45	11	55	314	78,5
Без лечения								
11	Контроль	20	-	-	20	100	29	7,25

Анализ полученных данных показывает, что при одно- и двукратном назначении моксифлоксацина в течение суток выживших животных не было в обеих группах. Гибель основной массы животных наблюдалась в первые 10 суток наблюдения, а у оставшихся регистрировали весьма тяжелые признаки развития инфекции. Для первой группы мышей, получавших препарат однократно, эффективность введения моксифлоксацина в дозе 20 мг/кг массы тела составила всего 24,25% (слабоактивная доза). Во второй

группе животных, получавших инъекцию дважды, этот показатель составил 45,5% (активная доза). Разница с контрольной группой статистически достоверна.

При продлении курса лечения животных до трех дней достоверно увеличивалась и эффективность назначения препарата. Так, при его однократном введении (группа 3) СПЖ животных в опыте составила 35,75% от возможной (слабоактивная доза), а при двукратном (группа 4) – 53,75% (активная доза). В то же время, заболевание протекало у живот-

ных тяжело, и в третьей группе к завершению периода наблюдения выживших не было, а в четвертой – от изначального состава осталось только 20% мышей.

При пятидневном курсе лечения животных была зарегистрирована максимальная выживаемость животных (60%) в опыте при введении препарата один раз в сутки (5-я группа). Одновременно с этим, введение моксифлоксацина два раза в сутки (6-я группа) обеспечило сохранность только 15% белых мышей. Эффективность назначения препарата в данном опыте составила соответственно 79,75% и 65% (активные дозы). Разница между этими группами статистически недостоверна.

Для семидневного курса лечения мышей (7 и 8 группы соответственно) была характерна их высокая смертность при введении моксифлоксацина один раз в сутки (90%). При этом инъекция препарата два раза в день способствовала выживанию 50% экспериментальных животных. Эффективность назначения препарата составила 53,5% в седьмой группе, и 76,25% в 8-й (активные дозы). Отличие между группами статистически недостоверно.

Выживаемость животных при максимальной продолжительности лечения в течение 10 дней составила 25% при однократном введении препарата в день и 45% при его назначении два раза в сутки (группы 9 и 10). Продолжительность же их жизни в опыте была примерно равной и составляла 80,75% и 78,5% от максимально возможной (высокоактивная и активная дозы). Разница между этими группами недостоверна.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Установлена зависимость увеличения эффективности назначения препарата от длительности курса лечения и кратности его введения в первые три дня лечения. После однодневного курса применения препарата он слабоактивен при однократном введении и активен, при его назначении два раза в день. При трехдневном курсе лечения моксифлоксацин можно считать активным при обоих способах

назначения, но его эффективность и показатели выживаемости мышей при двукратном введении достоверно выше.

Наибольшую эффективность препарат проявляет при его назначении в течение 5, 7 и 10 дней (активен и высокоактивен). Однако установлено, что, начиная с пятого по 10 день лечения, кратность введения препарата не имеет решающего значения на эффективность его применения. Отличия между соответствующими группами были минимальными и статистически недостоверными.

A STUDY OF EFFECTIVENESS OF MOXIFLOXACIN IN EXPERIMENTAL COLIBACILLOSIS OF LABORATORY ANIMALS

Yurin D.V.* – C. Vet. Sci., Leading Researcher (ORCID 0000-0001-9380-4136); **Skvortsov V.N.** – Dr. Vet. sci., Head of Belgorod Department of FGBNU "Federal Scientific Centre VIEV" (ORCID 0000 0002 9629 0000); **Mazur A.D.** – Junior Researcher (ORSID 0000 0003 1340 8024); **Laishev-tsev A.I.** – C. Biol. Sci., Director of Laboratory of FGBNU "Federal Scientific Centre VIEV" (ORCID 0000-0002-5050-2274); FGBNU

"Federal Scientific Centre – All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Scriabin and Ya. R. Kovalenko of Russian Academy of Sciences"

*bes512@yandex.ru

ABSTRACT

Strains of *Escherichia coli* isolated from animals are commensal microorganisms, still some *E. coli* serotypes can cause pathology in animals. Accordingly new methods of treating colibacillosis are in demand. The goal of the present study was to determine the effectiveness of moxifloxacin for treatment of white mice, experimentally infected with *E. coli*. The drug was administered to laboratory animals intraperitoneally at a dose 20 mg per kg of body weight once a day and twice a day in the course of 1, 3, 5, 7 and 10 days. We found out that even a single administration of moxifloxacin makes it possible to

achieve reliably better results, as compared to the control group. We also noted that the effectiveness of the administered drug was correspondent to the duration of treatment and the frequency of administration on days 1, 2 and 3 of the treatment. When treatment lasts one day moxifloxacin has low activity with single administration and it is active with two administrations per day. When treatment lasts 3 days the drug can be considered active with either method of administration, though the effectiveness of moxifloxacin and survivability of mice are reliably higher with 2 administrations per day. Maximum effectiveness was achieved when moxifloxacin was administered for 5, 7 and 10 days (active and highly active). Statistical analysis of the data obtained showed that frequency of administration on days 5 to 10 had little effect on the effectiveness of the drug. The differences between the respective groups were minimal and statistically unreliable. Our research demonstrated clearly the fact that in order to design new effective regimens of moxifloxacin for treating colibacillosis one must study characteristics of its pharmacokinetics.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B. et al. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 8, 207–217 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2298>
2. Braz VS, Melchior K, Moreira CG. *Escherichia coli* as a Multifaceted Pathogenic and Versatile Bacterium. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Dec 21; 10:548492. doi: 10.3389/fcimb.2020.548492. PMID: 33409157; PMCID: PMC7779793.
3. Kaper, J., Nataro, J. & Mobley, H. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 2, 123–140 (2004). <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.
4. Колибактериоз крупного рогатого скота в пермском крае: распространенность, источники возбудителя и его биологические особенности И.Н. Жданова, В.В. Мокрушин, М.В. Кузнецова *Сельскохозяйственная биология*, 2022, том 57, 4, с. 776-790. doi: 10.15389/agrobiology.2022.4.776rus
5. Чувствительность возбудителей бактериальных болезней животных к ципрофлоксацину Юрин Д.В., Скворцов В.Н., Балбуцкая А.А., Белимова С.С. *Международный вестник ветеринарии*. 2019. № 1. С. 91-95.
6. Острая токсичность и сравнительная терапевтическая эффективность левофлоксацина при экспериментальном колибактериозе цыплят Мазур А.Д., Юрин Д.В., Скворцов В.Н., Тарасова Ю.В. *Международный вестник ветеринарии*. 2020. № 3. С. 89-93. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.3.89.
7. Эффективность левофлоксацина при экспериментальном колибактериозе лабораторных животных и цыплят Мазур А.Д., Скворцов В.Н., Юрин Д.В., Моисеева А.А. *Международный вестник ветеринарии*. 2021. № 1. С. 62-65.
8. Оценка лечебно-профилактической эффективности левофлоксацина при экспериментальном колибактериозе цыплят в зависимости от заражающей дозы Мазур А.Д., Скворцов В.Н., Юрин Д.В., Горбанёва А.С. *Международный вестник ветеринарии*. 2022. № 2. С. 64-68. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.64.
9. Оценка химиотерапевтического действия лекарственного средства на основе левофлоксацина при экспериментальном колибактериозе цыплят Мазур А.Д., Скворцов В.Н., Юрин Д.В., Кравцова А.Р. *Международный вестник ветеринарии*. 2024. № 2. С. 42-48. DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.42.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. – 2-е изд. перераб. и доп. – М. ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 832 с. ил.

REFERENCES

1. Tenaillon, O., Skurnik, D., Picard, B. et al. The population genetics of commensal *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 8, 207–217 (2010). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2298>
2. Braz VS, Melchior K, Moreira CG. *Escherichia coli* as a Multifaceted Pathogenic and

- Versatile Bacterium. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Dec 21; 10:548492. doi: 10.3389/fcimb.2020.548492. PMID: 33409157; PMCID: PMC7779793.
3. Kaper, J., Nataro, J. & Mobley, H. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol* 2, 123–140 (2004). <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.
4. Zhdanova I.N. Kolibakterioz krupnogo rogatogo skota v Permskom kraie: rasprostranennost', istochniki vozbuditelia i ego biologicheskie osobennosti [Cattle colibacillosis in Perm krai: prevalence, sources of the causative agent and its biological characterization] / I.N. Zhdanova, V.V. Mokrushin, M.V. Kuznetsova // *Sel'skokhozyaistvennaya biologiya* [Agricultural Biology], 2022, V. 57, no. 4, pp. 776-790. – Doi: 10.15389/agrobiology.2022.4.776rus (In Russ.)
5. Yurin D.V. Chuvstvitel'nost' vozbuditelei bakterial'nykh boleznei zhivotnykh k tsiprofloksatsinu [Sensitivity of infection agents of bacterial animal diseases to ciprofloxacin] / D.V. Yurin, V.N. Skvortsov, A.A. Balbutskaya, S.S. Belimova // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine], 2019, no. 1, pp. 91-95. (In Russ.)
6. Mazur A.D. Ostraia tokichnost' i sravnitel'naya terapevticheskaya effektivnost' levofloksatsina pri eksperimental'nom kolibakterioze tsypliat [Acute toxicity and comparative therapeutic efficacy of levofloxacin in experimental colibacillosis of chickens] / A.D. Mazur, D.V. Yurin, V.N. Skvortsov, Yu.V. Tarasova // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine], 2020, no. 3, pp. 89-93. – DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.3.89. (In Russ.)
7. Mazur A.D. Effektivnost' levofloksatsina pri eksperimental'nom kolibakterioze laboratornykh zhivotnykh i tsipliat [Effectiveness of levofloxacin in experimental colibacillosis of laboratory animals and chickens] / A.D. Mazur, V.N. Skvortsov, D.V. Yurin, A.A. Moiseeva // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine], 2021, no. 1, pp. 62-65. – DOI: 10.17238/issn2072-2419.2021.1.62. (In Russ.)
8. Mazur A.D. Otsenka lecheno-profilakticheskoi effektivnosti levofloksatsina pri eksperimental'nom kolibakterioze tsypliat v zavisimosti ot zarazhaiushchei dozy [Evaluation of therapeutic and prophylactic effectiveness of levofloxacin in experimental colibacillosis of chickens with regard to infecting dose] / A.D. Mazur, V.N. Skvortsov, D.V. Yurin, A.S. Gorbaneva // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine], 2022, no. 2, pp. 64-68. – DOI: 10.52419/issn2072-2419.2022.2.64. (In Russ.)
9. Mazur A.D. Otsenka khimioterapevticheskogo deistviia lekarstvennogo sredstva na osnove levofloksatsina pri eksperimental'nom kolibakterioze tsypliat [Evaluation of the chemotherapeutic effect of a drug based on levofloxacin in experimental colibacteriosis of chickens] / A.D. Mazur, V.N. Skvortsov, D.V. Yurin, A.R. Kravtsova // *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* [International Bulletin of Veterinary Medicine], 2024, no. 2, pp. 42-48. – DOI: 10.52419/issn2072-2419.2024.2.42. (In Russ.)
10. Khabriev R.U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv. [Handbook of experimental (pre-clinical) study of new pharmacological substances] / Pod obshchei redaktsiei chlena-korrespondenta RAMN, professora R.U. Khabrieva. 2 izd., pererab. i dop. [R.U. Khabriev, professor, corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences, Editor-in-Chief, Second Edition, Revised & Expanded]. Moscow, Meditsina Publ., 2005, 832 p. (In Russ.)