

УДК 615.33:619:636.5.034

DOI: 10.17238/issn2072-2419.2020.3.89

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕВОФЛОКСАЦИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ КОЛИБАКТЕРИОЗЕ ЦЫПЛЯТ

А.Д. Мазур – младший научный сотрудник, Д.В. Юрин – к.вет.н., старший научный сотрудник, В.Н. Скворцов – д.вет.н., руководитель филиала, Ю.В. Тарасова, научный сотрудник, Белгородский филиал ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН

Ключевые слова: колибактериоз, цыплята, фторхинолоны, сравнительная терапевтическая эффективность, острая токсичность, левофлоксацин.

Keywords: colibacillosis, chickens, fluoroquinolones, comparative therapeutic efficacy, acute toxicity, levofloxacin.

Реферат

Разработка и усовершенствование методов лечения колибактериоза цыплят имеют важное значение, так как данное заболевание занимает ведущее место среди болезней птиц. Для лечения бактериальных болезней животных, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, с большим успехом применяются фторхинолоновые препараты. Целью данной работы было определение острой токсичности левофлоксацина для цыплят и изучение его сравнительной терапевтической эффективности при экспериментальном колибактериозе цыплят. В опыте по определению острой токсичности левофлоксацина было сформировано 18 групп цыплят по 10 голов в каждой. Препарат вводили внутривентриально в дозах от 100 до 950 мг/кг массы тела. Исследования показали, что средняя смертельная доза (LD_{50}) левофлоксацина при внутривентриальном введении цыплятам составила 470 (276,4–799) мг/кг массы тела.

В опыте по изучению сравнительной терапевтической эффективности препаратов при экспериментальном колибактериозе находилось 8 групп цыплят по 25 голов в каждой. Экспериментальную инфекцию воспроизводили путём внутривентриального введения суспензии суточной культуры *Escherichia coli* в концентрации 150 млн. КОЕ на цыплёнка. Антимикробные препараты (левофлоксацин, энрофлоксацин, колистин, дитрим, доксициклин и хлорамфеникол) начинали выпаивать за сутки до заражения в концентрации 200 мг/л воды. Лечение продолжалось в течение 5 дней. За цыплятами наблюдали в течение трёх недель. Результаты исследований свидетельствуют о том, что высокий терапевтический эффект показали левофлоксацин (100%) и энрофлоксацин (92%). Использование остальных антимикробных препаратов не дало ожидаемого результата. Процент выживших цыплят варьировал от 12 до 20 %.

ВВЕДЕНИЕ

Колибактериоз играет ведущую роль среди бактериальных болезней молодняка всех видов сельскохозяйственных животных, в том числе цыплят. Появлению этого заболевания способствуют следующие факторы: нарушение ветеринарно-

санитарных правил, технологий содержания и кормления, нарушение планов профилактических мероприятий и множество других причин [5, 6].

Также колибактериоз может являться сопутствующим заболеванием при других инфекционных заболеваниях и, как след-

ствие, стать причиной гибели птицы [9].

Для устранения колибактериоза птиц, как и множества других инфекционных болезней, важно правильно выбрать антимикробный препарат.

В настоящее время в ветеринарной практике используется большое количество антибактериальных препаратов. К их числу относятся и фторхинолоны, имеющие широкий спектр антимикробного действия [1, 2, 11, 4].

Препараты данной группы малотоксичны для цыплят [7, 8, 13] и лабораторных животных [14].

Различные препараты группы фторхинолонов показали высокую лечебно-профилактическую эффективность при экспериментальных инфекциях птиц [10, 11, 12].

Помимо высокой антимикробной активности, используемый препарат также должен быть малотоксичным для организма животного.

Целью нашей работы было определение острой токсичности и сравнительной терапевтической эффективности левофлоксацина при экспериментальном колибактериозе цыплят.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные исследования по определению острой токсичности проводили на суточных цыплятах кросса Хайсекс Браун. Нами было сформировано 18 групп цыплят по 10 голов. Препарат вводили однократно внутривентриально в дозах от 200 мг/кг до 950 мг/кг массы тела, интервал между дозами равнялся 50 мг/кг. Цыплятам контрольной группы вводили изотонический раствор натрия хлорида. Цыплята интактной группы не подвергались никаким воздействиям. Наблюдение за опытными цыплятами вели в течение двух недель, учитывая их клиническое состояние изменения. Особое внимание уделяли развитию признаков токсикоза, давали оценку их тяжести и скорости развития. Так же вели учёт гибели цыплят. Среднюю летальную дозу рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона в модификации З. Рота [3].

При изучении сравнительной лечебно-профилактической эффективности антимикробных препаратов было сформировано 8 групп цыплят суточного возраста по 25 голов в каждой. Для внутривентриального заражения использовали суспензию суточной культуры *Escherichia coli* в концентрации 150 млн. КОЕ (1 McFarland) в объеме 0,5 мл на цыплёнка. Цыплятам первой группы перорально в свободном доступе с питьевой водой назначали левофлоксацин в концентрации 200 мг/л воды в течение пяти дней. Цыплят второй – шестой групп лечили по аналогичной схеме, используя разные препараты: второй группе – энрофлоксацин, третьей – колистин, четвертой – дитрим, пятой – доксициклин и шестой группе – хлорамфеникол. Седьмая группа цыплят служила контролем (лечению не подвергалась), в восьмой группе находились интактные цыплята.

Наблюдения вели в течение трёх недель. Оценка сравнительной эффективности препаратов давали на основе сравнения продолжительности жизни леченых цыплят и контрольной группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При оценке токсичности установлено, что в зависимости от введённой дозы препарата признаки отравления наступали через 15–20 минут и характеризовались следующим: учащенным дыханием и сердцебиением, угнетением. К моменту гибели отмечались нарушения координации движений и выраженные клонические судороги. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Из данных таблицы видно, что назначение препарата в дозах до 200 мг/кг массы тела не вызывало гибели среди цыплят. Введение левофлоксацина в дозах 250 - 350 мг/кг массы тела вызывало гибель 10 - 40% цыплят. С увеличением дозы препарата до 400 - 900 мг/кг массы тела, количество павших цыплят в группах достигало 80 - 90%. Введение препарата в дозе 950 мг/кг массы тела приводило к гибели всех опытных цыплят. В данном опыте LD₅₀ составила 470 (276,4÷799) мг/кг массы тела.

Таблица 1

Острая токсичность левофлоксацина для цыплят

Доза, мг/кг	Количество, цыплят	Пало	
		голов	%
200	10	0	–
250	10	1	10
300	10	1	10
350	10	4	40
400	10	8	80
450	10	8	80
500	10	9	90
550	10	8	80
600	10	8	80
650	10	9	90
700	10	9	90
750	10	9	90
800	10	8	80
850	10	9	90
900	10	9	90
950	10	10	100
LD ₅₀ = 470 (276,4÷799) мг/кг			

Таблица 2

Сравнительная лечебно-профилактическая эффективность антимикробных препаратов при экспериментальном колибактериозе цыплят

№ группы	Препарат	Доза, мг/л воды	Кол-во цыплят, гол.	Выжило		Пало	
				гол.	%	гол.	%
1	Левифлоксацин	200	25	25	100	–	–
2	Энрофлоксацин	200	25	23	92	2	8
3	Колистин	200	25	4	16	21	84
4	Дитрим	200	25	5	20	20	80
5	Доксициклин	200	25	3	12	22	88
6	Хлорамфеникол	200	25	3	12	22	88
7	Контрольная группа	–	25	2	8	23	92
8	Интактная группа	–	25	25	100	–	–

У цыплят контрольной и интактной групп во время опыта изменений в поведении и ухудшения физиологического состояния не наблюдалось.

Результаты исследований по определению сравнительной эффективности антимикробных препаратов при лечении экспериментального колибактериоза цыплят представлены в таблице 2.

Опираясь на полученные результаты, указанные в таблице, можно судить о высокой терапевтической эффективности левофлоксацина, назначаемого в концентрации 200 мг/л воды в течение 5 дней. В этой группе выжили все цыплята, то есть наблюдался 100% терапевтический эффект.

Как свидетельствуют данные таблицы 2, высокий терапевтический эффект (92%) при лечении экспериментального колибактериоза наблюдался и в группе цыплят, которых лечили энрофлоксацином.

В группах цыплят, которым с лечебно-профилактической целью назначали колистин, дитрим, доксициклин и хлорамфеникол, не удалось получить положительных результатов. В этих группах пало от 80 до 88%.

В контрольной группе пало 92% цыплят. В интактной группе заболевших и павших цыплят не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно ГОСТ 12.1.007-76 левофлоксацин относится к III классу токсичности – вещества умеренно опасные, т.к. при внутрибрюшинном введении цыплятам ЛД₅₀ препарата составила 470 (276,4÷799) мг/кг массы тела.

Пероральное назначение левофлоксацина в свободном доступе с питьевой водой в концентрации 200 мг/л воды в течение пяти дней показало высокий (100%) терапевтический эффект при экспериментальном колибактериозе цыплят. Применение энрофлоксацина обеспечивало выздоровление 92% птиц.

Acute toxicity and comparative therapeutic efficacy of levofloxacin in experimental colibacillosis of chickens

A.D. Mazur, – junior research fellow; D.V. Yurin, Candidate of Veterinary Sciences, senior researcher; V.N. Skvortsov, Doctor of Veterinary Sciences, Head of Branch; Yu.V. Tarasova, research fellow; Belgorod Branch of FGBNU FNTs VIEV RAN (Federal State Budget Scientific Institution “Federal Scientific Centre – All-Russia Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine after K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko of Russian Academy of Sciences”)

ABSTRACT

Development and improvement of treatment modes for colibacillosis in chickens is very important as this disease is rather prevalent in bird population. Fluoroquinolones are drugs that are very effective in treating bacterial infections, associated with Gram-

negative microorganisms, in animals. The goal of the present research was to evaluate acute toxicity of Levofloxacin in chickens and to study its comparative therapeutic efficacy in experimental colibacillosis of chickens. For the experiment aimed at evaluating acute toxicity of Levofloxacin all the chickens were assigned to a total of 18 groups, 10 chickens were assigned to each group. The drug was administered by intraperitoneal injection at a dose of 100 to 950 mg/kg body weight. In our research median lethal dose (LD₅₀) of Levofloxacin, in case of intraperitoneal introduction to chickens, was as high as 470 mg/kg body weight (276.4–799 mg/kg body weight).

For the experiment aimed at studying comparative therapeutic efficacy of Levofloxacin in experimental colibacillosis all the chickens were assigned to a total of 8 groups, 25 chickens were assigned to each group. In the course of the experiment every chicken was challenged with *Escherichia coli*, by intraperitoneal introduction of 150 million CFUs (*E. coli* had been cultured in suspension for 24 hours). Antimicrobial drugs (Levofloxacin, Enrofloxacin, Colistin, Ditrin, Doxycycline, Chloramphenicol) were first administered 24 hours before the challenge, at a concentration of 200 mg/L, via drinking water. The treatment continued 5 days. The chickens were monitored 3 weeks. The results of the experiments show the high therapeutic effect in cases of Levofloxacin (100%) and Enrofloxacin (92%). Administration of other antimicrobial drugs did not lead to the expected results. The survival rate was in the range 12 to 20%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антимикробная активность энрофлоксацина in vitro / Д. В. Юрин, В. В. Невзорова, А. А. Балбуцкая, С. С. Белимова // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 99-103.

2. Антимикробная активность фторхинолонов в отношении микроорганизмов, выделенных от животных / Д. В. Юрин, А. А. Балбуцкая, В. Н. Скворцов, А. А. Присный // Международный вестник ветеринарии. – 2018. – №3. – С. 63-67.

- 3.Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. – Рига.: Изд-во АН ЛатвССР, 1959. – 115 с.; ил. – Библиогр.: С. 99-100. – Предм. указ.: С. 113-114.
- 4.Заикина, Е. Н. Чувствительность эшерихий, выделенных от птиц, к антимикробным препаратам / Е. Н. Заикина, В. Н. Скворцов, А. А. Присный // Ветеринария Кубани. – 2017. – № 2. – С. 20-21.
- 5.Инфекционные болезни животных / Б. Ф. Бессарабов, А. А. Вашутин, Е. С. Воронин [и др.]. – Москва : Изд-во КолосС, 2007. – 671 с.
- 6.Изучение бактериальных инфекций на птицефабриках / Н.Л. Андреева, М. Е. Дмитриева, А. А. Климов, Л. С. Фогель // Ветеринария. – 2004. – №5. – С. 14-16.
- 7.Острая токсичность и эффективность при эшерихиозе препарата на основе флорфеникола / Г. А. Востроилова, В. И. Беляев, Ю. Н. Алёхин [и др.] // Проблемы ветеринарной санитарии, гигиены и экологии. – 2012. – № 1(7). – С. 85 – 87.
- 8.Острая токсичность норфлоксацина для цыплят / Д. В. Юрин, В. Н. Скворцов, А. А. Присный, А. А. Моисеева // Международный вестник ветеринарии. – 2019. – №2. – С.46-49.
- 9.Об эпизоотической ситуации по инфекционным болезням птиц на основе анализа данных ветеринарной отчетности / А. Н. Спиридонов, О. Н. Петрова, В. Н. Ирза [и др.] // «Ветеринария сегодня». – 2015. – № 4 (15). – С. 18–23.
- 10.Сравнительная лечебно – профилактическая эффективность антимикробных препаратов при экспериментальном сальмонеллезе цыплят / В. Н. Скворцов, Д. В. Юрин, А. А. Присный, А. А. Моисеева // Актуальные вопросы сельскохозяйственной биологии. – 2019. – №2 (12). – С. 28-32.
- 11.Сравнительная лечебно-профилактическая эффективность антимикробных препаратов при экспериментальном колибактериозе цыплят / В. Н. Скворцов, Е. Н. Заикина, Д. В. Юрин, Ю. В. Тарасова // Труды ВИЭВ / Всерос. науч. – исслед. ин-т эксперим. ветеринарии им. Я. Р. Коваленко. – 2015. – Т. 78. – С. 363-368.
- 12.Терапия экспериментального сальмонеллёза цыплят антимикробными препаратами группы фторхинолонов / В. Н. Скворцов, Д. В. Юрин, В. В. Невзорова [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 104-107.
- 13.Юрин Д. В. Изучение острой токсичности препарата на основе офлоксацина / Д. В. Юрин, А. А. Моисеева, С. С. Белимова // Эффективные и безопасные лекарственные средства в ветеринарии // материалы 5-го Международного конгресса ветеринарных фармакологов и токсикологов. – СПб, 2019. – С. 232-234.
- 14.Юрин Д. В. Острая токсичность лекарственной формы антимикробного препарата на основе ципрофлоксацина для лабораторных животных / Д. В. Юрин, А. А. Моисеева, С. С. Белимова // Органическое сельское хозяйство: проблемы и перспективы // материалы 12-й Международной научно – производственной конференции. – Майский, 2018. – Т.1.– С.297-299.