

## ПЕРЕНОСИМОСТЬ, ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЛОРАМА В ОПЫТАХ НА ЦЫПЛЯТАХ

А.В. Хмыров, Г.И. Горшков

**Аннотация.** Установлена высокая переносимость к флораму у цыплят-бройлеров. При лечении колибактериозных цыплят химиотерапевтическая эффективность флорама выше, чем колмика-Е.

**Ключевые слова:** флорам, флорфеникол, колмик-Е, цыпята-бройлеры, биодоступность, гематологические показатели, живая масса, сохранность.

Флорам представляет собой 2%-ный раствор флорфеникола в полиэтиленгликоле. Сам флорфеникол, а также препараты, созданные на его основе (флоридокс, флорикол, флорокс, флорон), рекомендуются к применению в качестве химиотерапевтических средств при заболеваниях, вызванных грамположительной и грамотрицательной микрофлорой, - стрептококкозах, микоплазмозах, орнитозах, пастереллезе, колибактериозе, сальмонеллезе и др. (Справочник Видаль Ветеринар, 2013). Ценность флорфеникола состоит в том, что он малотоксичен, губительно действует на бактериальную микрофлору, приобретённую устойчивость к некоторым антибиотикам и синтетическим химиотерапевтическим средствам, и может быть одним из средств преодоления кризиса химиотерапии, связанного с антибиотикорезистентностью возбудителей инфекционных болезней.

Цель исследования – изучить безопасность применения флорама, параметры его фармакокинетики в организме цыплят и химиотерапевтическую эффективность при кишечных инфекциях. Знания фармакокинетики лекарственного препарата позволяет более глубоко представлять механизм его влияния на макро-, в данном случае и микроорганизм, выбирать рациональную лекарственную форму и совершенствовать применение. Показатели кинетики лекарственного вещества в организме зависят, как известно, не только от его химической структуры, растворимости, лекарственной формы, способности вступать во взаимодействие с органами и тканями, но и от вида, возраста, пола, физиологического состояния организма животного или человека (В.Н. Соловьев, А.А. Фирсов, В.А. Филон, 1980; Листопад А.И., Сноз Г.В., Бреславец В.М., 2013; Яковлева И.Н., Мусиенко Н.А., Дронов В.В., 2013).

Работа выполнена в условиях физиологического комплекса Центра аграрных проблем ФГБОУ ВПО «Белгородская ГСХА» на цыплятах-бройлерах. Разделение цыплят по группам проводили с учетом аналогии их по происхождению, возрасту, живой массе, условиям предшествующей инкубации, времени постановки на выращивание, технологии выращивания, физиологическому состоянию. Содержание подопытных цыплят напольное, кормление – по нормам ВНИТИП, поение автоматическое из nippleных поилок.

Препарат «Флорам» был получен и предоставлен для испытания ООО «Белфармаком» (г. Белгород). Его состав: флорфеникола 2%, вспомогательных веществ – до 100%. Это – бесцветная прозрачная жидкость, хорошо растворима в воде при 15-20°C. Отличается от других препаратов флорфеникола меньшей концентрацией действующего вещества и другой природой наполнителя.

Флорам добавляли к питьевой воде.

**Безопасность применения флорама** изучали на 3 группах двухсуточных цыплят-бройлеров (по 20 гол. в каждой при средней живой массе 60-62г). Первая группа служила контролем. Цыплятам опытных групп к питьевой воде пять суток подряд добавляли флорам из

расчета на кг массы тела: опытной-1 группе – 1 мл (терапевтическая доза), опытной-2 – 3 мл.

По той же схеме флорам испытан на белых крысах (три группы по 10 гол).

**Фармакокинетику флорама** (по флорфениколу) изучали на 100 цыплятах средней живой массой 650-700г, разделенных на опытную и контрольную группы. Перед началом опыта в течение 6 ч всех цыплят выдерживали на голодной диете без доступа к корму и питьевой воде. Затем давали воду: опытной группе – с добавлением флорама в дозе, эквивалентной 20 мг флорфеникола на кг массы тела, контрольной – эту же воду без добавления препарата. Параллельно с поением цыплят допускали к корму. Опыт продолжался 5 сут.

У 5 цыплят из каждой группы через 30 мин, 1 час, а затем через каждые 3 ч после дачи флорама брали кровь и образцы скелетной мускулатуры, печени, почек, кожи для исследования на содержание флорфеникола методом диффузии в агар (В.Ф. Ковалев с соавт., 1988).

**Химиотерапевтическую активность флорама** определяли на 200 цыплятах (по 100 гол. ж.м. 740-760г). От каждой из двух предназначенных для исследования групп у 6 цыплят брали кровь из яремной вены для биохимических и серологических анализов. Из внутренних органов делали посевы на питательные среды (МПА – мясо-пептонный агар, МПБ – мясо-пептонный бульон, агары Эндо и Плоскирева, среды Кларка и Симпсона). С помощью агглютинирующих сывороток выявляли серовары *E. coli*.

Цыплятам первой (контрольной) группы добавляли по 1 мл/л питьевой воды препарат Колмик-Е, содержащий энрофлоксацин (согласно рекомендации производителя). Вторая группа получала флорам в дозе 1 мл/кг живой массы. Препараты применяли на протяжении 5 сут. Учитывали количество заболевшей и павшей птицы, изменения живой массы, гематологические показатели (гемоглобин, число эритроцитов и лейкоцитов; общий белок сыворотки и его фракции, кальций и фосфор, витамины А и Е).

При наблюдении за цыплятами и белыми крысами, которым в течение 5 сут ежедневно добавляли к питьевой воде флорам, никаких внешне видимых изменений и отличий с контролем не отмечалось ни в процессе приема флорама, ни в последующие 14 сут после его отмены. На вскрытии после эвтаназии 3 животных из каждой группы органы и ткани визуально не имели никаких различий с контролем и нормальными показателями.

В фармакокинетических исследованиях установлено, что уже через 30 мин после перорального введения флорама противомикробная активность сыворотки крови возрастала до 12200 мкг/л, что в несколько раз превышает МПК (минимальная подавляющая концентрация) для большинства микроорганизмов, чувствительных к антибиотикам. Высокий уровень флорфеникола сохранялся 8-10 ч. Обычно к 9 ч МПК находилась в пределах 800 мкл, а затем постепенно снижалась. Основные фармакокинетические параметры составили:  $C_{max}$  (максимальная концентрация) в сыворотке крови – 14,1 мкг/мл при  $t_{max}$  (время достижения максимальной концентрации) – 30 мин; через ½-1ч  $C_{max}$  в почках – 6258, коже – 5950, скелетных мышцах – 3500, печени – 11148 мкг/кг; биодоступность – 94%, период полувыведения – 104±15 мин.

Следовательно, флорам обладает высокой биодоступностью, быстро распределяется в органах и тканях и создает в них высокую концентрацию действующего

вещества (флорфеникола), что должно обеспечивать надежное терапевтическое действие.

Химиотерапевтическая эффективность флорама изучалась в сравнении с колмиком-Е. Полученные в опытах результаты по сравнительной химиотерапевтической эффективности флорама и колмика-Е при колибактериозе приведены в таблица 1.

Таблица 1 – Результаты испытания флорама и колмика Е на цыплятах-бройлерах при колибактериозе

Показатели	Группы	
	контрольная (энрофлоксацин)	опытная (флорам)
Количество цыплят		
в начале опыта	100	100
в конце опыта	96	99
Заболело	92	96
Выздоровело	88	96
% выздоровевших	95,7	100
Падеж	4	1
Сохранность, %	96	99
Среднесуточный прирост	42,0±0,4	43,5±0,3
± к контролю, %	-	+3,6
Средняя живая масса 1 цыпленка, к концу опыта, г	1772±0,3	1835±0,3
± к контролю, %	-	+3,55
Средний срок выздоровления, сут.	4	3

Как видно из данных таблицы 1, в группе, получавшей флорам, выздоровевших цыплят от числа заболевших было больше на 4,3%, падеж меньше на 3,0%, среднесуточные приросты и живая масса к концу опыта выше на 3,6%, чем у получавших колмик-Е. Индекс продуктивности в контрольной группе составил 196,6, в опытной – 217,4, или на 10,6% выше.

Более высокие показатели при лечении флорамом можно объяснить его изначально превосходящими химиотерапевтическими свойствами. Но не следует исключать возможность того, что частично колибактериоз у цыплят был вызван устойчивыми к фторхинолонам бактериями. Несмотря на недавнее введение фторхинолонов в практику ветеринарной медицины уже выявляются случаи резистентности к ним штаммов возбудителей болезней птиц (М. Махаммад с соав., 2010).

Чтобы утверждать о преимуществе того или иного препарата в химиотерапии, недостаточно учитывать только результаты его противомикробного действия. Не менее значимо его влияние на организм животного (Горшков Г.И., Носков С.Б., Яковлева Е.Г., 2009). Поэтому у цыплят были определены также параметры их физиологического состояния. Данные на этот счет представлены в таблица 2.

Достоверность разницы между группами  $p > 0,05$ . Несмотря на то, что различия в гематологических показателях имеют низкую статистическую значимость, связанную с их большими индивидуальными колебаниями, в таблице 2 прослеживается тенденция более выраженного положительного влияния на организм цыплят флорама, чем колмика. Коэффициент де Ритиса составил у цыплят группы, где применяли колмик-Е – 0,14, флорам – 0,12, или ниже на 14,3%.

Таблица 2 – Гематологические показатели у цыплят, получавших колмик-Е и флорам

Показатели	Группы		
	колмик	флорам	± к контролю, %
Гемоглобин, г·л <sup>-1</sup>	79,42±12,61	80,61±6,15	+1,5
Эритроциты, млн·мкл <sup>-1</sup>	2,27±0,05	2,56±0,33	+12,8
Лейкоциты, тыс·мкл <sup>-1</sup>	39,1±3,40	36,8±8,59	-5,88
Общий белок, г %	2,74±0,39	3,28±0,16	+19,7

Альбумины, %	46,94±4,19	56,6±4,07	+20,6
Глобулины, %	53,06±4,19	43,4±4,07	-18,21
АсТ	2,90±0,16	2,98±0,51	+2,8
АлТ	0,41±0,05	0,37±0,02	-9,8
Кальций, мг %	10,27±0,66	11,5±0,25	+11,98
Фосфор, мг %	6,85±0,25	8,12±0,46	+18,54

### Выводы

1. Флорам не вызывал каких-либо признаков отравления у 2-суточных цыплят и взрослых крыс при добавлении его в питьевую воду в дозах 1 и 3 мл/кг массы тела, или 20 и 60 мг/кг в пересчете на флорфеникол.

2. Препарат обладает высокой биодоступностью (94%). Через полчаса-час после перорального введения он обнаруживается в сыворотке крови в концентрации 12200 мкг/л, в почках – 6258, печени – 11148, скелетных мышцах – 3500, коже – 5950 мкг/кг. Период полувыведения составляет 140±15 мин.

3. Химиотерапевтическая эффективность флорама выше, чем колмика-Е. Индекс продуктивности группы, получавшей флорам, составил 217,4, получавшей колмик Е – 196,6, или на 9,6% ниже.

### Список использованных источников

1 Muhammad M., Muhammad L.U., Ambali A.-C. et al. Prevalence of Salmonella associated with chick mortality at hatchling and their susceptibility to antimicrobial agents // *Vet. Microbiology*. – 2010. – Vol. 140, № 1-2. – P. 131-135.

2 Горшков Г.И., Носков С.Б., Яковлева Е.Г. Принципы химиотерапии болезней животных // *Ветеринарный вестник*. – 2009. – № 7. – С. 2.

3 Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии: Справочник // В.Ф. Ковалев, И.Б. Волков, Б.В. Виолини и др. – М.: Агропромиздат, 1988. – 223с.

4 Эффективность энрофлоксацина в комплексной гормональной профилактике нарушений воспроизводительной функции у коров / А.И. Листопад, Г.В. Сноз, В.М. Бреславец и др. // *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. – 2013. – № 4. – С. 7-8.

5 Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. – М.: Медицина, 1980. – 423с.

6 Справочник Видаль Ветеринар: Лекарственные средства для ветеринарного применения в России – М.: АстаФармСервис, 2013. – С.302-311.

7 Микроядерный тест генотоксичности и его снижение при добавках к комбикорму птиц фитоминералосорбента. Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана / И.Н. Яковлева, Н.А. Мусиенко, В.В. Дронов и др. – 2013. – Т. 214. – С. 506-510.

### Информация об авторах

Хмыров Алексей Владимирович, кандидат биологических наук, руководитель Центра аграрных проблем ФГБОУ ВПО «Белгородская ГСХА».

Горшков Григорий Иванович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии и физиологии ФГБОУ ВПО «Белгородская ГСХА».