

ФАРМАКОКИНЕТИКА «БИОФРАДА» В ОРГАНИЗМЕ ПОРОСЯТ¹

**В.Д. Буханов¹, А.И. Везенцев¹,
Н.П. Зуев², Г.В. Фролов¹, С.Н. Зуев²,
А.А. Шапошников¹**

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет, Россия, 308015,
г. Белгород, ул. Победы, 85*

*Белгородская государственная сельскохозяйственная
академия им. В.Я. Горина,
308503, Белгородская область,
Белгородский район, п. Майский,
ул. Вавилова, 1.*

*E-mail: vesentsev@bsu.edu.ru;
buchanov@bsu.edu.ru, frolov@bsu.edu.ru*

В данной статье излагается фармакокинетика антибактериального препарата «Биофрад» (основой которого является тилозин) в органах и тканях свиней. В результате проведенных исследований выявлено, что тилозин быстро всасывается в кровь, распределяется в органах и тканях поросят достигая максимального уровня через 3-6 часов после его энтерального введения с кормом. Использование «Биофрада» в сочетании с монтмориллонит содержащей глиной повышает концентрацию тилозина в фекалиях поросят, более чем в три раза, по сравнению с применением его без сорбента.

Ключевые слова: Фармакокинетика, «Бифрад», монтмориллонит содержащая глина, гистология, концентрация, дизентерия, действующее вещество

Введение

Известно, что терапевтический эффект любого препарата во многом зависит от его тропности и интенсивности проникновения в различные органы и ткани, а также уровня концентрации в организме животного, срока выведения или инактивации и от состояния иммунобиологического статуса макроорганизма. Исследования позволяющие выявить особенности всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств представляют огромный научно-практический интерес, так как на основании полученных данных разрабатываются рекомендации по их рациональному использованию.

Согласно современным данным ряда исследователей по срокам выдержки животных до убоя после использования препаратов тилозина нет единых рекомендаций, что свидетельствует о недостаточной изученности данной проблемы. К тому же, в доступной литературе почти отсутствуют сведения Фармакокинетики тилозина, входящего в состав комбинированных препаратов [1-3].

К таким препаратам относится «Биофрад» В предыдущих экспериментах была установлена совместимость его составляющих ингредиентов и их бактериостатическое действие, а также эффективность «Биофрада» при дизентерии свиней и пневмониях инфекционной этиологии [4-8]. Этим болезням свойственно скрытое микробоносительство, характеризующееся перманентностью неблагополучия стада наряду с манифестным проявлением, легко улавливаемым эпизоотологическими, клиническими и лабораторными методами диагностики. Основой в создании «Биофрада» служил фрадизин, а составляющим компонентом являлся биовит-120 и в качестве наполнителя – обогащённая монтмориллонитсодержащая глина. Терапевтическая доза биофрада по действующему веществу (ДВ) составляет 10 мг/кг массы тела, т.е. по 5 мг/кг ДВ каждого химиотерапевтического ингредиента, входящего в состав композиции, в которой обогащённая монтмориллонитовая глина присутствует в качестве сорбционно-минеральной добавки из расчёта 300 мг/кг живой массы тела. Производство фрадизина освоено Бердским биохимическим заводом. Фрадизин представляет собой техническую форму антибиотика тилозина. Тилозин является антибиотиком сугубо ветеринарного назначения и находит широкое применение во многих странах мира в целях улучшения эффективности животноводства. Он обладает хорошим лечебно-профилактическим спектром при различных заболеваниях, стимулирует рост животных, повышает усвоение корма.

Исходя из вышеназванных проблем, выяснение особенностей фармакокинетики «Биофрада» в организме свиней является одной из главных составляющих фармакологии, позволяющей решить поставленные вопросы.

¹ Работа выполнена при поддержке государственного задания: № 4.3392.2011 от 18.01.2012г.

Целью данной работы служило: изучение влияния «Биофрада» на морфофункциональные характеристики внутренних органов свиней при его энтеральном применении, а также выяснение особенностей его фармакокинетики в организме свиней.

Материал и методы исследований

Руководствуясь тем, что базовым антибактериальным препаратом в составе «Биофрада» являлся тилозин, в организме свиней (в биологических субстанциях), при выяснении особенностей фармакокинетики «Биофрада» спектрофотометрическим методом (на спектрофотометре СФ-16), учитывали только концентрацию ДВ тилозина. В опыте было 15 поросят, которым в течение 7 суток давали «Биофрад» с кормом (в дозе 10 мг/кг массы тела), но без сорбента. После 7-суточного назначения препарата, с целью получения необходимых проб, поросят убивали (по три головы) через 3, 6, 12, 24 и 48 часов. По содержанию тилозина в пробах судили о всасывании, распределении и выведении препарата из организма поросят.

В следующем опыте 15 поросят в течение 7 суток с кормом употребляли «Биофрад» (в дозе 10 мг/кг массы тела) в сочетании с сорбентом (обогащённая монтмориллитовая глина в дозе 300 мг/кг массы тела). У этих животных исследовали только сыворотку крови и кал в тех же интервалах времени, что и в предыдущем эксперименте. Пробы крови получали из краниальной полой вены.

Результаты проведенных исследований по выяснению фармакокинетики «Биофрада» в организме свиней без сорбента и в сочетании с ним свидетельствуют, что основное действующее вещество – тилозин, входящий в состав композиционного средства, обладает способностью накапливаться в органах и тканях в достаточно высоких терапевтических концентрациях (табл.).

Этот факт, несомненно, имеет огромную перспективу его использования при лечении животных, страдающих гастроэнтеритами и пневмониями инфекционной этиологии. В свою очередь, по истечении 48 часов, после прекращения скармливания препарата, тилозин регистрируется в минимальных количествах.

Таблица

Остаточные количества тилозина в тканях и органах поросят после применения «Биофрада»

Отобранная проба	Концентрация тилозина (мкг/мл, мкг/г) после применения препарата через:				
	3 часа	6 часов	12 часов	24 часа	48 часов
1	2	3	4	5	6
Концентрация тилозина после применения биофрада без сорбента (n=15)					
Печень	10.5±0.095	9.6±0.134	6.7±0.200	6.6±0.095	2.9±0.038
Почка	11.9±0.363	9.5±0.038	9.1±0.153	6.7±3.83	3.9±0.038
Селезенка	5.5±0.172	10.45±1.34	7.4±0.248	6.8±0.578	4.3±0.134
Легкие	9.5±0.115	6.5±0.191	3.2±0.038	3.23±0.15	0.9±0.095
Сердце	6.5±0.200	10.1±0.28	6.3±0.299	6.4±0.095	3.5±0.115
Мышцы	7.3±0.095	6.1±0.124	4.9±0.019	4.5±0.286	2.2±0.038
Кожа	6.9±0.095	7.5±0.153	5.11±0.15	4.5±0.153	0.9±0.076
Сыворотка крови	6.3±0.200	7.3±0.076	4.9±0.038	2.6±0.038	0.9±0.038
Желудок	11.5±0.15	7.1±0.172	5.5±0.115	4.3±0.095	2.1±0.038
Содержимое желудка	11.7±0.095	7.9±0.200	6.7±0.115	5.2±0.095	3.2±0.153
Тонкий кишечник	9.9±0.038	3.6±0.115	3.5±0.344	3.2±0.076	0.9±0.153
Толстый кишечник	7.6±0.250	8.6±0.057	5.5±0.153	5.3±0.289	2.9±0.036
Содержимое ободочной кишки	13.6±0.095	13.2±0.04	10.9±0.191	12.9±0.248	10.7±0.038
Фекалии	10.3±0.470	11.4±0.211	7.8±0.148	6.5±0.255	3.1±0.121
Концентрация тилозина после применения биофрада с сорбентом (n=15)					
Сыворотка крови	2.5±0.114	2.0±0.051	1.3±0.028	0.6±0.091	–
Фекалии	32.6±15.21	31.5±10.83	27.3±3.41	22.7±2.79	18.2±1.33

Фармакокинетика «Биофрада» без наполнителя, спустя 3-6 часов после применения, характеризуется достижением максимального уровня в органах и тканях поросят действующего вещества – тилозина. Но спустя 24-48 часов отмечается явная его элиминация.

Высокое содержание тилозина при внутреннем назначении «Биофрада» в дозе 10 мг/кг массы тела (по ДВ) сохраняется в толстом отделе кишечника и кале в течение суток, а в органах и тканях она значительно ниже и неравномерна распределяется.

В печени, по сравнению с другими органами и тканями, повышенный уровень тилозина наблюдается в течение 24 часов, что свидетельствует о выведении его из организма с желчью. Зафиксированное значительное повышение тилозина в почках указывает также на выведение его из организма и с мочой.

Достаточно высокая концентрация ДВ отмечается до 24 часов в селезенке, сердце легких, мышцах и коже.

В сыворотке крови показатель присутствия тилозина невысокий, максимальных значений он достигал в период от 3 до 6 часов.

Содержание тилозина в желудке и тонком кишечнике по сравнению с уровнем его в органах высокое, но через 48 часов оно снижается до минимума.

В толстом отделе кишечника, по сравнению с другими органами и тканями, в течение 24 часов наблюдается некоторое увеличение количества тилозина, что свидетельствует о выведении данного препарата через желудочно-кишечный тракт.

Иные результаты присутствия тилозина в сыворотке крови и в фекалиях поросят регистрируются при даче «Биофрада» с сорбентом. Так, в сыворотке крови антибиотик выявляется в низких концентрациях в течение 24 часов, но в кале уровень тилозина превышает его МПК *Brachyspira hyodysenteriae* в течение 12 часов [5]. Кроме того, содержание препарата в кале остаётся достаточно высоким в течение 48 часов. Резкое снижение количества тилозина в сыворотке крови с одновременным его повышением в фекациях объясняется сорбционными свойствами монтмориллонитсодержащей глины, препятствующей активному всасыванию антибиотика из просвета кишечника в кровь.

Выводы. Фармакокинетика «Биофрада» после внутреннего введения характеризуется тем, что ДВ - тилозин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, распределяется в органах и тканях поросят, достигая максимального уровня к 3-6 часам. Наибольшие его количества в этот период регистрируются в печени, почках, содержимом ободочной кишки и фекалиях. Через 24-48 часов концентрация антибиотика в большинстве исследованных проб резко снижается. Наиболее продолжительное время он задерживается в содержимом ободочной кишки и фекалиях. Выделяется тилозин из организма свиньи в основном с мочой и фекалиями.

Использование «Биофрада» в сочетании с монтмориллонитсодержащей глиной повышает содержание тилозина в фекалиях до уровня, превышающего его МПК для *Brachyspira hyodysenteriae* (15,92±1,59 мкг/мл) в течение 12 часов.

Разработанный препарат может быть использован при профилактике расстройств функции пищеварения и лечении животных, больных гастроэнтеритами инфекционной этиологии, что позволяет снизить всасывание бактериальных токсинов, а также продуктов гнилостного распада содержимого кишечника и в значительной мере ускоряет процесс выздоровления больных животных, а также снижает их заболеваемость.

Список литературы

1. Борисова В.В. Комплексный антибактериальный препарат на основе левомицетина и тилозина (изучение токсичности, фармакокинетики и терапевтической эффективности) // Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 2000. – 23 с.
2. Кожин Ю. В. Ветеринарно-санитарная оценка мяса птиц с остаточным количеством антибиотиков группы макролидов // Дис. ... канд. б. н. – Казань, 2004. – 137 с.
3. Ахламов Е.М. Фармакология технического препарата тилозина // Автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Краснодар, 2010. – 19 с.
4. Буханов В.Д., Везенцев А.И., Зуев Н.П., Козубова Л.А., Воловичева Н.А. Комбинированные препараты для лечения дизентерии у свиней // Научные ведомости БелГУ. Серия естественные науки. – № 3 (122), Выпуск 18. – 2012. – С. 174-179.
5. Буханов В.Д., Скворцов В.Н., Панина А.В. Чувствительность и резистентность *Brachyspira hyodysenteriae* к антибактериальным препаратам // Труды ВИЭВ. – М.: Т. 76, 2010. – С.24-28.
6. Зуев Н.П., Буханов В.Д. Получение и разработка антимикробных композиций на основе тилозин содержащих препаратов // Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России, 21-23 июня 2007. – РАСХН ВНИВИПФиТ. – Воронеж, 2007. – С. 311-316.
7. Зуев Н.П., Шахов А.Г., Буханов В.Д. Совместимость и свойства ингредиентов при создании комбинированных тилозин содержащих препаратов // Материалы первого съезда ветеринарных фармакологов России, 21-23 июня 2007. – РАСХН ВНИВИПФиТ. – Воронеж, 2007. – С.316-319.
8. Зуев Н.П., Шахов А.Г., Буханов В.Д. Разработка антимикробных композиций на основе тилозин содержащих препаратов и изучение их профилактической и лечебной эффективности при желудочно-кишечных и респираторных болезнях животных бактериальной этиологии. Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях // Материалы международной научно-практической конференции, г. Воронеж, 17-19 сентября 2008. – Воронеж: «Истоки», 2008. – С. 137-142.

"BIOFRAD'S" PHARMACOKINETICS IN THE BODY OF PIGLETS

**V.D. Bukhanov¹, A.I. Vezentsev¹,
N.P. Zuyev², G.V. Frolov¹,
S.N. Zuyev²**

¹ *Belgorod State National Research
University, Pobedy St., 85, Belgorod,
308007, Russia*

² *V.Y. Gorin Belgorod State Agricultural
Academy., Vavilova St., 1, Mayskiy
Settl., Mayskiy Settl., Belgorod Reg.,
308503, Russia*

*E-mail: vesentsev@bsu.edu.ru;
bukhanov@bsu.edu.ru,
frolov@bsu.edu.ru*

This article describes the pharmacokinetics of the antibiotic "Biofrad" (which is based on tylosin) in organs and tissues of pigs. The studies revealed that tylosin is rapidly absorbed into the bloodstream, distributed in organs and tissues of pigs reaching a maximum level within 3-6 hours after enteral administration with food. The use of "Biofrada" in combination with montmorillonite-containing clay increases the concentration of tylosin in the faeces of pigs, more than three times as compared with the use of it without the sorbent.

Keywords: pharmacokinetics, "Bifrad", montmorillonite-containing clay, histology, concentration, dysentery, active ingredient.