

ОЦІНКА НОВОГО КОМБІНОВАНОГО АНТИМІКРОБНОГО ПРЕПАРАТУ ПРИ ЛІКУВАННІ ГАСТРОЕНТЕРИТІВ ТЕЛЯТ

Т. І. Стецько, канд. с.-г. наук

М. В. Пашковська, Л. О. Святоцька, Г. П. Угрин, наукові співробітники

Н. В. Остапів, старший науковий співробітник

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок,
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті представлені результати клінічних досліджень нового комбінованого антимікробного препарату вітчизняного виробництва при лікуванні гострих шлунково-кишкових захворювань у телят. Робота включала мікробіологічне дослідження біоматеріалу, взятого від хворих телят, для визначення чутливості виділеної мікрофлори до діючих речовин препарату, ідентифікації збудника захворювання, встановлення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) препарату до виділених штамів кишкової палички, а також вивчення його терапевтичної ефективності при лікуванні гастроентериту в телят.

Ключові слова: РАМІКОЛ, КОМБІНОВАНИЙ АНТИМІКРОБНИЙ ПРЕПАРАТ, ГАСТРОЕНТЕРИТ ТЕЛЯТ, АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ, ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ.

Останніми роками у тваринництві все частішають свідчення виникнення асоційованих інфекцій, що обумовлені цілою групою збудників різних видів. У таких випадках клінічні прояви захворювання нетипові й визначаються характером міжвидової взаємодії збудників, котрі спричиняють пригнічення або стимуляцію одного виду мікроорганізму іншим. Захворювання, викликані змішаною мікрофлорою, протікають клінічно тяжче, мають більш триваліший перебіг, часто виникають рецидиви, і на їх фоні нерідко спостерігають різні ускладнення. Тому в схемах лікування тактично повинен мінятися принцип вибору антимікробних засобів [1]. Ветеринарні спеціалісти все частіше користуються комбінацією кількох антибіотиків або застосовують комплексні засоби, які спроможні впливати на весь спектр наявних патогенних мікроорганізмів. Це важливо в тих випадках, коли ідентифікація збудників та визначення їх чутливості до наявних засобів утруднена, а також для попередження розвитку резистентності у мікроорганізмів [2]. Останнім часом, фармацевтичні компанії все частіше стали створювати комбіновані препарати з поєднанням декількох антибіотиків або інших антибактеріальних засобів [2, 3].

Препарат Рамікол — це комбінований антибактеріальний засіб, який містить два антибіотики: спіраміцин і колістин. Комбінація цих діючих речовин сприяє розширенню спектру антибактеріальної дії препарату, оскільки до макролідного антибіотика спіраміцину чутлива більшість грампозитивних мікроорганізмів, включаючи *Streptococcus pyogenes* (група А beta-hemolytic streptococci), *S. viridans*, *Corynebacterium diphtheriae*, метицилін-чутливий *Staphylococcus aureus* [4], та *Mycoplasma spp.* [5], тоді як до колістину чутливі грамнегативні бактерії, такі як синьогнійна паличка, представники родини кишкових бактерій (кишкова паличка, шигели, сальмонели) [6, 7].

Метою нашої роботи було визначення чутливості мікроорганізмів, які викликають гостре захворювання шлунково-кишкового тракту в телят молочного віку, до активно діючої основи препарату Рамікол та вивчення терапевтичної ефективності та безпечності препарату при лікуванні гастроентериту в телят.

Матеріали і методи. Клінічні дослідження нового комбінованого препарату Рамікол (порошок для перорального застосування), виробництва ТОВ “Ветсинтез” (Україна), були проведені на телятах, хворих на гостре шлунково-кишкове захворювання, в умовах ферми одного з агропідприємств Львівської області.

Діагноз «гастроентерит» встановлювали на основі даних анамнезу, клінічних ознак захворювання та результатів мікробіологічних лабораторних досліджень. Для мікробіологічного дослідження від хворих телят відбирали біоматеріал (кров, кал). Мікробіологічним методом дифузії в агар з використанням стандартних дисків з спіраміцином і колістином встановлювали чутливість виділеної мікрофлори до цих антибіотиків [8]. Для дослідження чутливості мікрофлори біоматеріалу від хворих телят використовували поживне середовище Мюллера-Хінтона та стандартні диски з спіраміцином (30 мкг) і колістином (10 мкг), виробництва фірми Hi Media Laboratories Pvt. Limited (Індія), а також стерильні паперові диски, просочені розчином препарату Рамікол з концентрацією колістину в розчині 10 мкг/мл. Загально прийнятими мікробіологічними методами виділяли і ідентифікували збудника захворювання. Методом серійних розведень в рідкому поживному середовищі встановлювали мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) препарату по відношенню до бактерій-ізолятів [8].

З метою вивчення терапевтичної ефективності препарату Рамікол було сформовано дві групи телят віком від 2 до 2,5 місяців по 8 голів у кожній з клінічними симптомами гастроентериту. Першій групі (дослідній) тварин вводили препарат Рамікол перорально з водою у дозі 1,0 г препарату на 10 кг маси тіла протягом 5 діб. Другій (контрольній) групі вводили препарат порівняння Колі-4800 ВП (порошок для перорального застосування, виробництва Інтерхеми веркен “де Аделаар” Есті А.С. (Естонія), діючою речовиною якого є колістин сульфат. Препарат застосовували перорально з водою у дозі 1 г на 5 літрів питної води протягом 5 діб.

У період антибіотикотерапії та протягом 8 діб після введення препарату за тваринами обох груп вели постійне спостереження за їх клінічним станом, фіксуючи основні фізіологічні показники (температура, пульс, дихання), появу побічних ефектів та будь-які відхилення в поведінці.

Результати й обговорення. Захворювання протікало у гострій формі. Характерними клінічними симптомами хвороби були: погіршений апетит, посилена перистальтика кишківника, що викликало діарею. Температура тіла телят була дещо підвищена. Тварини переважно лежали, важко піднімались, погано приймали корм. Кал був рідким, водянистим з характерним неприємним запахом, містив велику кількість слизу та неперетравлених решток корму. У телят спостерігався прискорений пульс та прискорене поверхневе дихання.

Результати визначення чутливості мікрофлори, виділеної з біоматеріалу хворих на гастроентерит телят наведені у таблиці 1.

Таблиця 1

Чутливість мікрофлори, виділеної від хворих на гастроентерит телят, n = 8

Диски	Діаметр затримки росту культури навколо диску, мм							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Із колістином	19	17	20	18	16	22	15	18
Із спіраміцином	—	—	12	—	13	—	12	10
Із препаратом	20	18	22	18	20	20	17	18

Примітка: діаметр зони затримки росту мікрофлори навколо диску з колістином ≥ 15 мм – мікроорганізм чутливий; ≤ 14 мм – резистентний [8].

Мікрофлора деяких зразків біоматеріалу, де окрім кишкової палички був виявлений золотистий стафілокок, проявила незначну чутливість до спіраміцину (наявність зон

затримки росту навколо диску із спіраміцином), проте діаметри цих зон були такими (10-12 мм), що можна говорити у загальному про резистентність мікрофлори до спіраміцину.

Спостерігалась кореляція між розмірами зон інгібіції навколо диску з розчином препарату з концентрацією колістину в розчині 10 мкг/мл і розмірами зон затримки росту навколо диску з колістином (10 мкг), що дозволило нам зробити висновок про чутливість патогенної мікрофлори усіх досліджуваних зразків до однієї з діючих речовин препарату Рамікол, а саме — до колістину.

Для ідентифікації збудника захворювання нами був проведений посів крові, взятої з яремної вени хворих телят, на звичайні поживні середовища — МПА і МПБ та селективно-диференційне поживне середовище Ендо. На МПБ спостерігали значне помутніння середовища з невеликим осадом та пристіночним кільцем, а на МПА утворювалися прозорі колонії з сірувато-голубим відтінком. Мікроскопія мазків показала грамнегативні палички з легко закругленими кінцями розміром 0,5–2 мкм. Така морфологія характерна для кишкової палички. Додатковим свідченням присутності у біоматеріалі ешерихій був ріст на середовищі Ендо плоских червоних колоній середньої величини з металічним блиском, що є характерно для кишкової палички. Досліджували також зразки фекалій. Мікробіологічним дослідженням було виявлено підвищений вміст ешерихій у калових масах хворих телят. Всього нами було виділено 8 штамів *Escherichia coli*. Разом з кишковою паличкою з деяких зразків біоматеріалу була виділена інша мікрофлора (*Staphylococcus aureus*), проте у кількісному вимірі доля кокових форм мікроорганізмів була незначна.

Використовуючи субстанцію колістину сульфату, з якої був приготовлений препарат Рамікол, методом послідовних розведень у рідкому поживному середовищі (МПБ) визначали МІК антибіотика до чистих виділених штамів кишкової палички.

Інтерпретацію отриманих результатів проводили таким чином:

МІК колістину ≤ 2 мкг/мл – штам мікроорганізму чутливий;

МІК колістину ≥ 2 мкг/мл – штам мікроорганізму резистентний [9, 10].

Отримані результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

МІК колістину до бактерій-ізолятів *Escherichia coli* (n = 8)

Розведення, мкг/мл	1	2	3	4	5	6	7	8
100	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—
12,5	—	—	—	—	—	—	—	—
6,2	—	—	—	—	—	—	—	—
3,1	—	—	—	—	—	—	—	—
1,5	—	—	—	—	—	—	—	—
0,75	—	+	—	+	+	—	+	—
0,38	+	+	+	+	+	—	+	+
0,19	+	+	+	+	+	+	+	+
0,10	+	+	+	+	+	+	+	+

Примітка: «—» – ріст відсутній (бульйон прозорий);

«+» – ріст присутній (помутніння бульйону).

Із результатів, наведених у таблиці 2, випливає, що усі штами кишкової палички, виділені від хворих на гастроентерит телят, за рівнем бактеріостатичної активності колістину (МІК колістину – від 0,38 до 2,5 мкг/мл) були чутливими до антибіотика, що може свідчити і про потенційну активність самого препарату проти ізолятів *Escherichia coli*, збудників шлунково-кишкового захворювання у телят.

Порівняльні клінічні дослідження терапевтичної ефективності препаратів Рамікол і Колі-4800 ВП, показали, що температура тіла телят обох груп прийшла до фізіологічної норми вже на 3-5 добу після початку введення препарату. Виділення калу стали менш частішими і вже не носили профузного характеру. Кал поступово приймав більш щільнішу консистенцію. Частота дихальних рухів зменшувалася, дихання ставало грудо-черевним, рівним та ритмічним. Тварини виглядали більш активними, у них покращився загальний стан та апетит. На 7-9-у добу після проведеної антибіотикотерапії у всіх телят діарея повністю припинилася, усі фізіологічні показники були в межах норми, що свідчить про одужання тварин обох груп. Ще одним свідченням одужання тварин була відсутність будь-якого росту мікрофлори при посіві на звичайні поживні середовища (МПБ і МПА) крові, взятої від пролікованих телят на 8-у добу після припинення антибіотикотерапії.

За період досліджень не було зафіксовано жодного випадку загибелі тварин та проявів побічних явищ.

ВИСНОВКИ

1. Антимікробна активність препарату Рамікол порошок для перорального застосування до патогенних штамів кишкової палички, що викликали гостре шлунково-кишкове захворювання у телят, була досить високою. Застосування препарату Рамікол, у дозах та за схемою лікування, рекомендованою фірмою-виробником, викликає одужання телят від гастроентериту бактеріальної етіології, не викликаючи при цьому появи побічних явищ та виникнення рецидивів захворювання.

2. За терапевтичною ефективністю препарат Рамікол не поступається зарубіжному аналогу при лікуванні телят, хворих на бактеріальні інфекції шлунково-кишкового тракту.

Перспективи подальших досліджень. Розробка нових комплексних антибактеріальних препаратів для ветеринарної медицини сприятиме підвищенню ефективності антимікробної терапії бактеріальних інфекцій тварин.

ESTIMATION OF NEW COMBINED ANTIMICROBIAL MEDICINAL PRODUCT AT TREATMENT OF GASTROENTERITISES OF CALVES

T. I. Stetsko, M. V. Pashkovska, L. O. Sviatotska, H. P. Uhryn, N. V. Ostapiv

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

S U M M A R Y

The article presents clinical tests of new antimicrobial medicinal product of home manufacture against acute intestinal diseases of calves. The tests included microbiological studying of biological material taken from sick calves for identification of disease pathogen, the identification of extracted micro flora sensitivity to spiramicine and colistine, the determination of inhibitory concentration of the medicinal product in respect to extracted strains of colon bacillus, the studying of medicinal effect of the medicinal product.

Keywords: RAMIKOL, COMBINED ANTIMICROBIAL AGENT, GASTROENTERITIS CALVES, ANTIMICROBIAL ACTIVITY, THERAPEUTIC EFFICACY.

ОЦЕНКА НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ ТЕЛЯТ

Т. И. Стецко, М. В. Пащковская, Л. О. Святоцкая, Г. П. Угрин, Н. В. Остапів

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье представлены результаты клинических исследований нового комбинированного антимикробного препарата отечественного производства при лечении острых желудочно-кишечных заболеваний телят. Работа включала микробиологическое исследование биоматериала, взятого от больных телят, для определения чувствительности выделенной микрофлоры к действующим веществам препарата, идентификации возбудителя заболевания, определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препарата в отношении к выделенным штаммам кишечной палочки, а также изучение его терапевтической эффективности при лечении гастроэнтерита телят.

Ключевые слова: РАМИКОЛ, КОМБИНИРОВАННЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ ПРЕПАРАТ, ГАСТРОЭНТЕРИТ ТЕЛЯТ, АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Гречухин А. Н.* Современный подход к терапии при ассоциированных инфекциях / А. Н. Гречухин, Т. Б. Юхова // Ветеринария, 2009. — № 9. — С. 8–10.
2. *Гоби Л.* Комбинирование антибиотиков // Животноводство России, 2009. — № 12. — С. 32–33.
3. *Гавриков А. В.* Супримицин — синергидное действие трех компонентов // А.В.Гавриков, В.В. Воронкова // Ветеринария, 2010. — № 3. — С. 11–14.
4. *Ображей А. Ф.* Порівняльне вивчення антибактеріальної активності комбінованого препарату «Флоксацил С» / А. Ф. Ображей, В. П. Сапейко, О. А. Тарасов // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, Львів, 2009. — Вип.10, № 3. — С. 358–362
5. *Smith C. R.* The spiramycin paradox // J. Antimicrob. Chemother., 1988. — vol. 22 (B). — P. 141–144.
6. *Falagas M. E.* Potential of old-generation antibiotics to address current need for new antibiotics / M. E. Falagas, A. P. Grammatikos, A. Michalopoulos // Expert review of anti-infective therapy, 2008. — № 6 (5). — P. 593–600.
7. *Booth N. H.* Veterinary Pharmacology and Therapeutics / N. H. Booth and L. E. McDonald, etc. // 6th ed. Ames: Iowa State University Press, 1988. — 1227 p.
8. Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів методом дифузії в агар за допомогою стандартних дисків з антибіотиками (затверджені НМР ДКВМ України від 20.12.2007 р.). — Львів, 2010. — 12 с.
9. *Andrews J. M.* BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 7) // Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2008. — Vol. 62. — P. 256–278.
10. *Andrews J. M., Howe R. A.* BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 10) // J. Antimicrob. Chemother, 2011. — Vol. 66 (12) — P. 2726–2757.

Рецензент — О. П. Панич, к. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.