

effektivnosti-insektitsidov-akaritsidov-regulyatorov-razvitiya-i-repellentov-pri-ektoparazitozah-plotoyadnyh (in Russian)

8. Gazzavi-Rogozina L., Tkachov O., Filiptsova, O., Naboka, O., Burlaka, I., Dyomina, Y., & Pidgaina, V. (2018). The method of epizootic evaluations of the facial skeleton and axial keys. *NV LNU veterinary medicine and biotechnology*. Seriya: Veterinary Science, 20(83), 36-39. DOI.org/10.15421/nvlvet8307. (in Ukraine)

Рецензент – А. П. Палій, д. вет. н., с. н. с. ННЦ «ІЕКВМ».

УДК 636.09:636.2

doi: 10.36359/scivp.2019-20-2.17

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ДАНОФЛОКСАЦИНУ, ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ НОВОГО АНТИМІКРОБНОГО ПРЕПАРАТУ НА ЙОГО ОСНОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ ТЕЛЯТ, ХВОРИХ НА ГОСТРУ БАКТЕРІАЛЬНУ ІНФЕКЦІЮ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

*Т. І. Стецько, канд. с.-г. наук,
І. Я. Коцюмбас, д-р вет. наук, професор, академік НААН,
В. П. Музика, д-р вет. наук,
Н. Е. Лісова, канд. с.-г. наук,
О. М. П'ятничко, канд. с.-г. наук,
Л. Л. Островська, канд. вет. наук*

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

*У статті представлені результати вивчення чутливості бактерій-ізолятів, збудників гострої бактеріальної інфекції дихальних шляхів у молодняка великої рогатої худоби, до фторхінолонового антибіотика «третього покоління» данофлораксацину. Так, мінімальна інгібуюча концентрація данофлораксацину для ізолятів *Staphylococcus aureus* становила $0,32 \pm 0,052$ мкг/см³ (n=20), а для *Streptococcus pneumoniae* – $0,29 \pm 0,064$ мкг/см³ (n=10). Застосування у терапевтичних дозах нового антимікробного препарату на основі данофлораксацину Данофлоракс 2,5% (розчин для ін'єкцій) викликало клінічне одужання у телят, хворих на гостру бактеріальну інфекцію дихальних шляхів, що було підтверджено результатами загального аналізу крові хворих тварин після проведеної антибіотикотерапії. Дослідження імунологічних та біохімічних показників крові показали відсутність негативного впливу препарату на імунний захист та фізіолого-функціональний стан організму молодняка великої рогатої худоби.*

Ключові слова: ФТОРХІНОЛОНИ, ДАНОФЛОКСАЦИН, ВРХ, ТЕЛЯТА, РЕСПІРАТОРНІ ІНФЕКЦІЇ, ЧУТЛИВІСТЬ МІКРООРГАНІЗМІВ, ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, БЕЗПЕЧНІСТЬ.

Однією з найактуальніших і найважливіших проблем в сучасному скотарстві є респіраторні хвороби великої рогатої худоби (Bovine respiratory diseases, BRD). За оцінками експертів, близько 75% захворювань та 50-70% смертності серед відгодівельного молодняка ВРХ викликані інфекціями дихальних шляхів [1-3]. Комплекс BRD є багатофакторним захворюванням. Основні фактори, які сприяють виникненню захворювання органів дихання у великої рогатої худоби, можна розділити на рівень менеджменту вирощування молодняка, вплив навколишнього середовища та патогенні мікроорганізми [4]. Хоча інші чинники можуть відігравати значну роль у розвитку BRD, основною причиною захворювання є патогени. Нерідко BRD є мультиетіологічним захворюванням, яке пов'язане з кількома інфекційними агентами (*віруси, бактерії, мікоплазми*) у різних комбінаціях [5-7]. При цьому часто первинними інфекційними агентами є віруси та мікоплазми, тоді як бактерії ускладнюють патологічний процес у вже ослабленому організмі [8, 9].

Бактерії, які найчастіше пов'язують з пневмонічними ураженнями, зазвичай, є частиною нормальної, постійно присутньої в носоглотці худоби мікрофлори [10, 11]. Самі по собі ці патогенні мікроорганізми не можуть спричинити серйозне захворювання у здорового молодняка великої рогатої худоби, і вважаються "опортуністичними патогенами" [12]. Вплив різних стресових факторів, пов'язаних із умовами утримання, транспортуванням, перегрупуванням тощо, сприяє проявленню вірулентних властивостей цих мікроорганізмів із подальшим розвитком патологічного процесу та появою клінічних ознак хвороби у вигляді бронхопневмонії [10, 13].

Для лікування BRD бактеріальної етіології широко використовуються антибіотики. Вибір ефективного антибактеріального засобу часто ускладнений існуванням антибіотикорезистентних штамів збудника чи збудників інфекції [14]. Тому для досягнення терапевтичного ефекту, при лікуванні інфекційного захворювання, важливим є правильний вибір антибактеріального препарату, який би містив активnodіючу речовину, до якої мікроорганізм, збудник захворювання, був би чутливим.

На сьогоднішній день широкої популярності серед практикуючих ветеринарних лікарів набули препарати фторхінолонового ряду. Завдяки широкому спектру, унікальному механізму бактерицидної дії, безпечності, а також своїм фармакокінетичним властивостям [15-17], фторхінолони відносяться до критично важливих антимікробних препаратів для ветеринарної медицини [18]. Розвиток резистентності мікроорганізмів до дії фторхінолонів проходить значно повільніше, ніж до антибіотиків інших груп [19, 20], і виникає, в основному, внаслідок генних мутацій у хромосомах бактерій, рідко поширюючись через плазмиди [21]. Відсутні дані про ензимну інактивацію фторхінолонів бактеріями; також для антибіотиків цієї групи не характерна перехресна резистентність з іншими класами антибіотиків [19].

Основним представником фторхінолонів, який широко застосовується в Україні при лікуванні респіраторних захворювань бактеріальної етіології у ВРХ, є енрофлоксацин. Проте, не зважаючи на добрі фармакологічні властивості цього антибіотика, його широке та часто нераціональне використання призвело до появи популяцій мікроорганізмів, резистентних до його дії. Відтак, виникає потреба у створенні та впровадженні у ветеринарну практику антимікробного препарату з подібними фармакологічними властивостями, який би володів високою антибактеріальною активністю по відношенню до полірезистентних штамів мікроорганізмів, збудників інфекційних захворювань у молодняка ВРХ, у першу чергу, бактеріальних інфекцій дихальних шляхів.

Мета проведеного дослідження – встановити ступінь чутливості бактерій-ізолятів, збудників гострої респіраторної інфекції у молодняка ВРХ, до фторхінолонового антибіотика «третього покоління» данофлоксацину та вивчити терапевтичну ефективність і безпечність препарату Данофлоркс 2,5% (розчин для ін'єкцій), виробництва ПАТ «Галичфарм», при лікуванні бронхопневмонії телят.

Матеріали і методи. Суб'єктами дослідження були 20 телят симентальської породи 3-3,5 місячного віку, хворих на гостре респіраторне захворювання. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних даних, клінічних ознак захворювання, результатів мікробіологічного дослідження. Клініко-діагностичне дослідження тварин проводили згідно з Методичними рекомендаціями з діагностики та дослідження загального стану організму тварини [22].

Перед лікуванням від хворих тварин за допомогою тампона відбирали зразки носового ексудату для лабораторного дослідження чутливості мікрофлори біоматеріалу до данофлорсацину. Чутливість встановлювали методом дифузії в агар з використанням дисків з данофлорсацином [23]. Для цього стандартні паперові диски без антибіотиків просочували розчином препарату Данофлорс 2,5 % таким чином, щоб отримати вміст у диску 5 мкг данофлорсацину. Для проведення тесту на чутливість використовували поживне середовище Мюлера-Хінтона для визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків, виробництва HiMedia Laboratories Pvt Ltd. (Індія), засіяне мікробною суспензією щільністю 0,5 ОД за стандартом мутності по МакФарланду, на яке наносили диски з антибіотиком. Чутливість мікрофлори носових виділень хворих телят до данофлорсацину встановлювали за розмірами зон затримки її росту навколо дисків з данофлорсацином після інкубування чашок Петрі з агаровим середовищем в термостаті за температури 37 °С упродовж 18 год. Інтерпретацію результатів тесту на чутливість мікрофлори носового ексудату до данофлорсацину проводили за наступними критеріями [24]: діаметр зони затримки росту ≥ 22 мм – мікрофлора чутлива; від 17 до 22 мм – мікрофлора помірно чутлива; ≤ 17 мм – мікрофлора резистентна.

Виділення мікроорганізмів з біоматеріалу проводили традиційними методами на простих поживних середовищах з подальшою ідентифікацією шляхом визначення морфологічних і культуральних характеристик бактерій-ізолятів [35-36]. Рівень бактеріостатичної активності препарату Данофлорс 2,5% оцінювали за значеннями мінімальної інгібувальної концентрації (МІК) діючої речовини (данофлорсацину) для бактерій-ізолятів. МІК данофлорсацину визначали методом серійних розведень у рідкому поживному середовищі [25]. Для цього готували розведення досліджуваного препарату з концентрацією данофлорсацину 50,0; 25,0; 12,5; 6,25; 3,13; 1,6; 0,8; 0,4; 0,2; 0,1; 0,05 мкг/см³. Інтерпретацію отриманих результатів МІК данофлорсацину для бактерій-ізолятів проводили наступним чином: штам мікроорганізму вважався чутливим до данофлорсацину, якщо величина МІК була $\leq 0,25$ мкг/см³, помірно чутливим – 0,25-1 мкг/см³, резистентним – ≥ 1 мкг/см³ [24].

Для усіх отриманих показників чутливості мікроорганізмів до данофлорсацину визначали середньоарифметичну величину (М) і середнє відхилення середньоарифметичної величини (m).

При отриманні позитивного результату тесту на чутливість до данофлорсацину мікрофлори носових виділень (мікрофлора чутлива або помірно чутлива), проведеного диско-дифузійним методом, у якості засобу етіотропної терапії телятам застосовували препарат Данофлорс 2,5 %, розчин для ін'єкцій, виробництва ПАТ «Галичфарм», 1 мл якого містить 31,7 мг данофлорсацину мезилату (еквівалентно 25 мг данофлорсацину). Препарат вводили внутрішньом'язово триразово в дозі 1,25 мг данофлорсацину на кг маси тіла (1 мл препарату на 20 кг маси тіла) з інтервалом між введеннями 24 години. Упродовж і протягом трьох тижнів після проведеної антибіотикотерапії вели постійне спостереження за клінічним станом тварин. Терапевтичну ефективність препарату оцінювали за динамікою одужання телят, відсутністю клінічних ознак та рецидиву захворювання після лікування.

Окрім цього, оцінювали вплив препарату на фізіолого-функціональний стан організму тварин за морфологічними, імунологічними та біохімічними показниками крові, які визначали загальноприйнятими методиками з використанням стандартних сертифікованих тест-наборів та відповідних приладів [26-28]. Зразки крові відбирали у 10 телят з яремної вени до та на 8 добу після останнього введення препарату. Для дослідження морфологічних показників (концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів та лейкоцитів, лейкоцитарна формула,

гематокрит, ШОЕ) та фагоцитарної активності нейтрофілів, фагоцитарного індексу використовували зразки крові, стабілізовані EDTA, а для біохімічних (концентрація загального білка, вміст білкових фракцій, активність АлАТ, АсАТ, ЛФ та ГГТ, вміст креатиніну, сечовини) та імунологічних (ЛАСК, БАСК) показників – сироватку крові.

Отримані результати гематологічних досліджень обробляли статистично, оцінюючи вірогідність різниці показників ($p < 0,05$) за критерієм Ст'юдента до та після лікування [29].

Результати й обговорення. Згідно з анамнестичними даними, респіраторне захворювання у тварин виникло в осінній період, в основному, під дією простудних факторів. Телята у господарстві перебували на безприв'язному утриманні, у приміщеннях з низькою температурою, незадовільною вентиляцією та високою вологістю, з підвищеним вмістом аміаку і вуглекислого газу. Виникненню і розвитку захворювання також сприяла незбалансована годівля, що призвело до порушення обміну речовин у тварин і зниження імунітету. В результаті умовно-патогенні бактерії, які постійно присутні в легенях і бронхах тварин, викликали запалення з порушенням функції системи дихання та утворенням ексудату, підвищенням температури і порушенням інших систем організму. Зниження імунітету в телят міг спричинити і той факт, що у ранньому віці більшість з них перехворіла на діарею.

Хвороба протікала у гострій формі. Температура тіла тварин була підвищеною на 1,0-1,5 °С. Загальний стан був помірно пригнічений, телята виглядали млявими, повільно реагували на подразники, мало рухалися. Апетит був зменшений. Телята важко і часто дихали. Кашель спочатку був різким, сухим і уривчастим, потім – слабким і вологим, але більш частим. Спостерігали серозно-катаральні і катаральні виділення з носа, які особливо посилювалися при кашлі тварин. При перкусії легень виявляли осередки притуплення в області передніх і середніх долей, а при аускультатії – жорстке везикулярне дихання, вологі хрипи, глухі тони серця. Кон'юнктива і слизова оболонка носової порожнини були гіперемовані. У більшості тварин фіксували помірне збільшення частоти серцевих скорочень. У кількох тварин спостерігали помірну діарею (фекалії розпливчаті без збереження форми калових мас). На основі даних анамнезу та результатів клінічного огляду тварин був поставлений попередній діагноз – бронхопневмонія телят.

Результати тесту на чутливість мікрофлори носових виділень телят, хворих на бронхопневмонію, наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Результати тесту на чутливість до данофлораксацину мікрофлори носових виділень хворих на бронхопневмонію телят (n = 20)

Показники	№ зразка																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Діаметр зони затримки росту, мм	28	28	27	23	26	20	27	25	27	29	20	27	28	23	21	24	26	28	30	21
Рівень чутливості мікрофлори	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	пЧ	Ч	Ч	Ч	Ч	пЧ	Ч	Ч	Ч	пЧ	Ч	Ч	Ч	Ч	пЧ

Примітка: «Ч» - мікрофлора чутлива; «пЧ» - мікрофлора помірно чутлива

Мікрофлора усіх зразків запального носового ексудату хворих телят виявилася чутливою до данофлораксацину ($M \pm m = 25,4 \pm 0,694$ мм). При цьому, мікроорганізми 16 зразків носових виділень проявили високий ступінь чутливості (80 %) до данофлораксацину, і лише мікрофлора 4 зразків показала помірну чутливість (20 %) до цього фторхінолонового антибіотика.

З усіх відібраних зразків носових виділень були виділені та ідентифіковані бактерії *Staphylococcus aureus*. Мікроорганізми на м'ясо-пептонному агарі (МПА) утворювали круглі, з рівними краями, опуклі колонії з золотистим відтінком діаметром 2-5 мм. В м'ясо-пептонному бульйоні (МПБ) при тривалому інкубуванні ріст мікроорганізмів давав

рівномірне помутніння середовища з утворенням пухкого осаду. На кров'яному агарі мікроорганізми утворювали широку зону бета-гемолізу навколо колоній. У мазках, виготовлених з агаровою культури та забарвлених по Граму, знаходили грампозитивні коки, розташовані у вигляді окремих нагромаджень, які нагадують кетяги винограду.

З половини зразків біоматеріалу (n = 10) була виділена та ідентифікована бактерія *Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae* родини *Streptococcaceae*. На МПА стрептокок давав ріст прозорих, дрібних, гладких, круглих колоній з рівними краями. У МПБ мікроорганізм викликав рівномірне помутніння з невеликим осадом. На кров'яному агарі стрептокок утворював дрібні колонії голубого кольору, гемоліз навколо яких свідчив про вірулентність мікроорганізму. У фарбованих за Грамом мазках, виготовлених з агарових культур, знаходили розташовані попарно або ланцюжками грампозитивні нерухливі коки розміром від 0,8 до 1,25 мкм. При фарбуванні за методом Романовського виявляли капсулу, що пов'язується також з вірулентністю мікроорганізму.

Значення МІК данофлораксацину для ізолятів *Staphylococcus aureus* показані на рис. 1, а для ізолятів *Streptococcus pneumoniae* – на рис. 2.

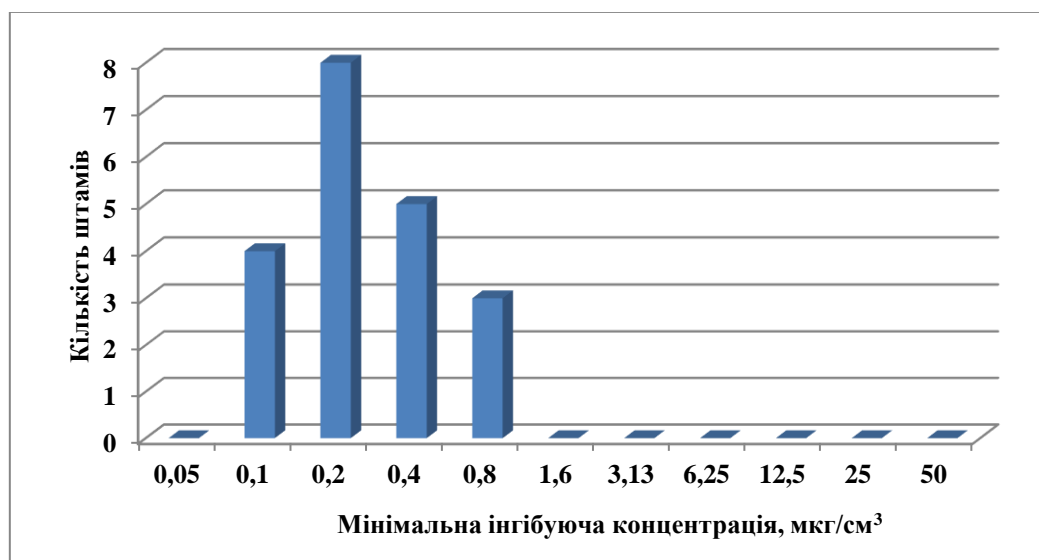


Рис. 1. МІК данофлораксацину для штамів *Staphylococcus aureus*, виділених від хворих бронхопневмонією телят (n = 20)

Згідно з отриманими значеннями МІК данофлораксацину, чутливими до препарату Данофлоракс 2,5 % виявилися 12 ізолятів (60 %), помірно чутливими – 8 ізолятів (40 %) *Staphylococcus aureus* ($M \pm m = 0,32 \pm 0,052$ мкг/см³). За рівнем бактеріостатичної активності данофлораксацину щодо ізолятів *Streptococcus pneumoniae* встановлено, що 7 штамів стрептокока були чутливими і 3 штами помірно чутливими до препарату Данофлоракс 2,5 % ($M \pm m = 0,29 \pm 0,064$ мкг/см³).

У середньому суттєве поліпшення стану здоров'я у телят наступало на 1-2 добу після останнього введення препарату. У цей період температура тіла тварин знизилася, покращився апетит і загальний стан, їх поведінка стала активнішою. Зменшилася кількість дихальних рухів. Спостерігалися вже незначні виділення з носових отворів телят, в основному, серозного характеру. На 4-5-у добу після лікування клінічний стан здоров'я тварин ще більше покращився: нормалізувався загальний стан; у більшості тварин апетит повністю відновився; телята стали рідше кашляти (кашель став коротким і вологим); температура тіла прийшла до норми. Клінічний огляд тварин на 10 добу після лікування засвідчив клінічне одужання в усіх тварин: дихання у телят було грудо-черевним, симетричним; кашель не спостерігався; при перкусії грудної клітки – легеневий звук, а при аускультатії – везикулярне, без хрипів, дихання.

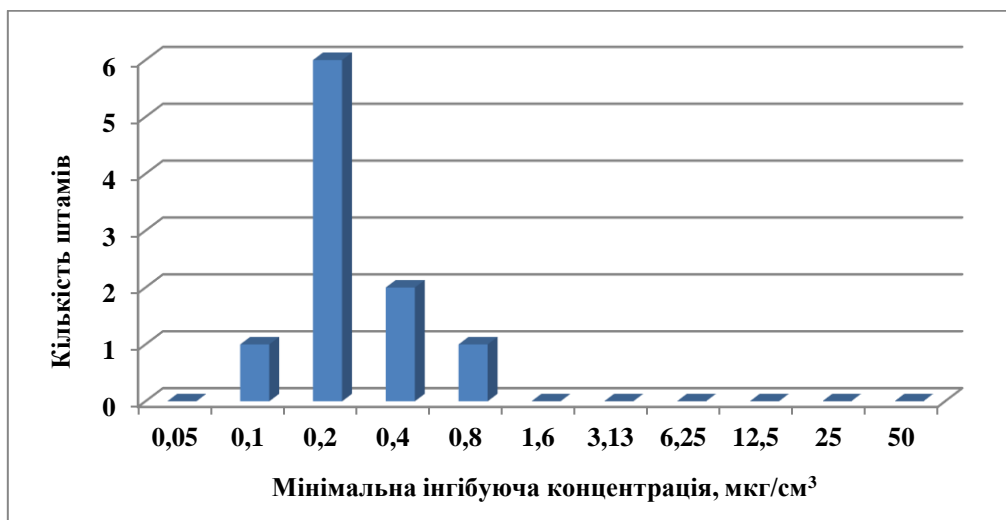


Рис. 2. МІК данофлораксацину для штамів *Streptococcus pneumoniae*, виділених від хворих бронхопневмонією телят (n = 10)

Основні досліджувані показники здоров'я тварин (загальний стан, апетит, температура тіла, кількість дихальних рухів) знаходилися в межах фізіологічної норми для даного виду і віку тварин. Протягом всього періоду клінічного дослідження не було зафіксовано загибелі тварин та випадків рецидиву захворювання. Під час застосування препарату Данофлоракс 2,5 % та після проведеного лікування проявів побічних реакцій чи негативних явищ у тварин теж не спостерігалось.

Результати лабораторних досліджень крові телят за умови застосування препарату Данофлоракс 2,5 % у лікуванні бронхопневмонії наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Показники крові телят, хворих на бронхопневмонію, за умови застосування препарату Данофлоракс 2,5 % (M ± m, n=10)

Показники	До лікування	Після лікування	Фізіологічні межі
Гемоглобін, г/л	95,9±1,8	113,0±1,4*	90–125
Еритроцити, Т/л	5,8±0,3	7,1±0,3*	5,0–8,0
Гематокрит, %	30,6±0,4	32,8±0,6	30–40
ШОЕ, мм/год	1,1±0,01	0,1±0,01*	1–3
Лейкоцити, Г/л	14,5±2,6	8,4±0,4*	5–10
Еозинофіли, %	1,8±0,4	3,1±0,3	3–8
Нейтрофіли паличкояд., %	9,5±0,2	3,8±0,4*	2–7
Нейтрофіли сегментояд., %	14,2±0,5	30,0±0,8*	20–35
Лімфоцити, %	70,3±0,9	58,4±1,3*	40–65
Моноцити, %	4,1±0,2	4,8±0,5	2–7

Примітка: * — $p_{0-10} \leq 0,05$

До лікування у крові хворих телят встановлено вищу за верхню межу фізіологічної норми кількість лейкоцитів, знижений відсоток еозинофілів, підвищену долю паличкоядерних нейтрофілів і лімфоцитів та низьку кількість сегментоядерних нейтрофілів, що характерно для гострої фази інфекційного захворювання бактеріальної етіології. Після лікування спостерігаємо значні зміни в показниках загального аналізу крові: достовірно збільшилася концентрація гемоглобіну і кількість еритроцитів, зменшилася кількість «білих» клітин крові та змінився їх профіль (знизився до норми відсоток лімфоцитів, прийшла до норми кількість паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів та еозинофілів). Така динаміка морфологічних показників крові може свідчити про затухання чи відсутність запального процесу в організмі тварин та є підтвердженням їх клінічного одужання після проведеної антибіотикотерапії.

За результатами імунологічних досліджень (табл. 3) відзначено недостатню бактерицидну активність сироватки крові хворих телят до лікування. Після лікування відмічено достовірне зростання ЛАСК, що свідчить про посилення неспецифічної резистентності організму тварин. Інші показники стану імунної системи телят після лікування істотно не змінилися, що вказує на відсутність суттєвого впливу досліджуваного препарату на імунний захист тварин.

Таблиця 3

Імунологічні показники телят, хворих на бронхопневмонію, за умови застосування препарату Данофлоркс 2,5% (M ± m, n =10)

Показники	До лікування	Після лікування	Фізіологічні межі
ФАН, %	34,3±1,6	37,0±3,9	25-60
ФІ	10,0±0,4	9,7±0,7	7-12
ЛАСК, %	25,0±2,5	31,3±0,8*	15-40
БАСК, %	31,7±4,3	32,8±4,2	35-70

Щодо біохімічних показників до лікування у сироватці крові спостерігався низький вміст загального білка, а в протеїнограмі – низька доля β-глобулінів та підвищений до верхніх меж відсоток γ-глобулінів, що є ознакою зниженого захисту телят від бактеріальних чинників на тлі гострої респіраторної інфекції (табл. 4).

Таблиця 4

Біохімічні показники телят, хворих на бронхопневмонію, за умови застосування препарату Данофлоркс 2,5% (M ± m, n =10)

Показники	До лікування	Після лікування	Фізіологічні межі
Загальний білок, г/л	56,1±1,4	63,5±0,6*	55-70
Альбумін, %	44,0±1,3	49,3±1,1*	30-55
α-глобуліни, %	16,7±1,6	20,4±0,6*	15-20
β-глобуліни, %	15,3±1,2	11,7±0,8*	15-20
γ-глобуліни, %	24,3±1,7	18,5±1,0*	17-25
ГГТ, од/л	18,3±0,4	18,9±0,8	7-20
АлАТ, од/л	19,6±0,6	22,2±0,7*	10-70
АсАТ, од/л	69,1±1,6	71,2±1,5	10-50
ЛФ, од/л	374,0±33,4	257,2±23,6*	10-200
Креатинін, мкмоль/л	94,5±3,4	101,1±1,2	70-130
Сечовина, ммоль/л	2,5±0,2	2,9±0,2	3,0-6,5

Після проведеної антибіотикотерапії спостерігалось зростання рівня загального білка сироватки крові, відсотка сироваткового альбуміну, α-глобулінів у протеїнограмі, нормалізація рівня γ-глобулінів. Відзначали незначне зростання активності АлАТ і та вмісту креатиніну, проте, ці показники не виходили за межі фізіологічної норми для тварин даного виду. Дещо підвищену активність АсАТ і ЛФ як до, так і після лікування можна пояснити інтенсивним перебігом метаболічних процесів в організмі молодих тварин в період росту. Отримані біохімічні показники сироватки крові телят після застосування Данофлорксу 2,5 % свідчать про відсутність його гепатотоксичного та нефротоксичного впливу.

В И С Н О В К И

1. Фторхінолоновий антибіотик «третього покоління» данофлорксацин проявляє високу антимікробну активність щодо бактерій, збудників гострої респіраторної інфекції у молодняка великої рогатої худоби.

2. Новий антибактеріальний препарат на основі данофлорксацину Данофлоркс 2,5% (розчин для ін'єкцій), виробництва ПАТ «Галичфарм», є ефективним хіміотерапевтичним засобом лікування телят, хворих на бронхопневмонію бактеріальної етіології.

3. За лікування телят, хворих на гостру бактеріальну інфекцію дихальних шляхів, препаратом Данофлоркс 2,5% у рекомендованому виробником дозуванні, не спостерігалось негативного впливу на фізіолого-функціональний стан організму тварин, що свідчить про його безпечність при застосуванні молодняку ВРХ.

Перспективи досліджень. Науково-практичне значення матимуть дослідження антимікробної активності данофлорксацину щодо мікроорганізмів, збудників інших системних захворювань у великої рогатої худоби, та встановлення ефективності і безпечності препаратів на основі цього антибіотика при їх лікуванні.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF DANOFLOXACIN, EFFECTIVENESS AND SAFENESS OF A NEW ANTIMICROBIAL PREPARATION BASED ON ITS BASIS FOR TREATMENT OF CALVES WITH RESPIRATORY BACTERIAL INFECTIONS

T. Stetsko, I. Kocjumbas, V. Muzyka, N. Lisova, O. Pyatnichko, L. Ostrovska

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

In the article results of investigation the sensitivity of bacteria-isolates, pathogens of acute bacterial infection of respiratory tract in young cattle, to danofloxacin, the fluoroquinolone antibiotic of the "third generation", present. So, the minimum inhibitory concentration of danofloxacin for *Staphylococcus aureus* isolates is $0.32 \pm 0.052 \mu\text{g/ml}$ ($n = 20$) and *Streptococcus pneumoniae* isolates is $0.29 \pm 0.064 \mu\text{g/ml}$ ($n = 10$) that indicates a high degree of sensitivity of pathogens of respiratory infection in cattle to danofloxacin.

Using of a new antimicrobial drug on the basis of danofloxacin Danoflox 2.5% (solution for injection) caused a clinical recovery in calves with acute bacterial respiratory infection, what was confirmed by the results of a general analysis of the blood of diseased animals after antibiotic therapy. After treatment, changes in the parameters of the general blood test were observed: the concentration of hemoglobin and the number of red blood cells significantly increased, the number of "white" blood cells decreased, the percentage of lymphocytes decreased to norm, the number of banded and segmented neutrophils and eosinophils came to norm. After antibiotic therapy, the level of total serum protein, serum albumin, α -globulins in proteinogram, normalization of the level of γ -globulins is observed. A slight increase in the activity of ALT and the content of creatinine, however, these indicators did not go beyond the limits of physiological norm. Investigation of blood immunological parameters showed an absence of negative influence of the preparation on immune protection.

Side reactions or unacceptable phenomenons in animals during and after using of Danoflox 2.5 % have not been observed. It indicates a high level of preparation safety in the use of young animals in the recommended dosage.

Keywords: FLUOROQUINOLONES, DANOFLOXACIN, CATTLE, CALVES, RESPIRATORY INFECTIONS, SENSITIVITY OF MICROORGANISMS, THERAPEUTIC EFFICIENCY, SAFETY.

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ДАНОФЛОКСАЦИНА, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОГО АНТИМИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА НА ЕГО ОСНОВЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЕЛЯТ С ОСТРОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Т. И. Стецко, И. Я. Коцюмбас, В. П. Музика, Н. Э. Лисовая, О. М. Пятничко,
Л. Л. Островская

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 изучения чувствительности бактерий-изолятов, возбудителей острой бактериальной инфекции дыхательных путей у молодняка крупного рогатого скота, к фторхинолоновому антибиотику «третьего поколения» данофлоксацину. Установлено, что минимальная ингибирующая концентрация данофлоксацина для изолятов *Staphylococcus aureus* составляла $0,32 \pm 0,052$ мкг/см³ (n = 20), а для *Streptococcus pneumoniae* - $0,29 \pm 0,064$ мкг/см³ (n = 10). Применение в терапевтических дозах нового антимикробного препарата на основе данофлоксацина "Данофлоркс 2,5%" (раствор для инъекций) способствовало клиническому выздоровлению больных телят, что было подтверждено результатами гематологических исследований после проведенной антибиотикотерапии. Исследование иммунологических и биохимических показателей крови показало отсутствие негативного влияния препарата на иммунную защиту и физиолого-функциональное состояние организма молодняка крупного рогатого скота.

Ключевые слова: ФТОРХИНОЛОНЫ, ДАНОФЛОКСАЦИН, КРС, ТЕЛЯТА, РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ, ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Edwards A. J. Respiratory Diseases of Feedlot Cattle in the Central USA / A. J. Edwards // Bovine Practitioner. – 1996. – Vol. 30. – P. 5-7.
2. Galyean M. L. Interaction of Cattle Health / M.L. Galyean, L.J. Perino and G.C. Duff / Immunity and Nutrition // Journal of Animal Science – 1999. – Vol. 77. – P. 1120-1134.
3. Trends in Mortality Ratios Among Cattle in US Feedlots / G. H. Loneragan, D. A. Dargatz, P. S. Morley, M. A. Smith // Journal of the American Veterinary Medical Association. – 2001. – Vol. 219. – P. 1122-1127.
4. Regional management practices and prevalence of bovine respiratory disease in California's preweaned dairy calves / G. U. Maier, W. J. Love, S. A. Dubrovsky et al. // J. Dairy Sci. – 2019. – Vol. 102. – P. 1–14.
5. The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? / J. D. Taylor, R. W. Fulton, T. W. Lehenbauer et al. // Canadian Veterinary Journal, Ottawa–2010.– Vol. 51, N. 10. – P. 1095-1102.
6. Cusack, P. M. V. The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. / P.M.V. Cusack, N. P. McMeniman, and I. J. Lean. // Aust. Vet. J.– 2003.– Vol. 81. – P. 480-487.
7. Griffin D. Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. / D. Griffin, M. M. Chengappa, J. Kuszak, D. S. Mcvey // Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, Philadelphia. – 2010.– Vol. 26, N. 2. – P. 381-394.

8. *Alexander B. H.* Risk factors for lower respiratory tract disease in a cohort of feedlot cattle / B. H. Alexander, M. D. MacVean and Salman // *JAVMA*. – 1989. – Vol. 95(2). – P. 207-211.
9. *Yates W. D.* A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle / W. D. Yates // *Canadian Journal of Comparative Medicine*. – 1982. – Vol. 46. – P. 225-263.
10. *Ames T. R.* The Bronchopneumonias (Respiratory disease complex of cattle, sheep and goats)/ T. R. Ames, J. C. Baker, S. E. Wikse: In Smith B P (eds) // *Large Animal Internal Medicine*. Mosby Inc, St Louis, 2002. – P. 551-570.
11. *Hamdy A. H.* Investigation of nasal microflora of feedlot calves before and after weaning / A. H. Hamdy, A. L. Trapp // *American Journal of Veterinary Research*. – 1967. – Vol. 28. – P. 1019-1025.
12. A search for new microorganisms in calf pneumonia by the inoculation of gnotobiotic calves / L. H. Thomas, R. N. Gourlay, E. J. Stott, et al. // *Research in Veterinary Science*. – 1982. – Vol. 33. – P. 170-182.
13. *Barragry T. B.* Therapy of bovine respiratory disease / T. B. Barragry // *Veterinary Drug Therapy*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994. – P. 780-810.
14. *Стецько Т. І.* Засади ефективної антибіотикотерапії у ветеринарній медицині. / Т. І. Стецько // *Ветеринарна біотехнологія*. – 2008. – № 13 (1). – С. 194–203.
15. *Papich M. G.* Fluoroquinolone antimicrobial drugs / M. G. Papich, J. E. Riviere / In: Adams HR, editor. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th ed. Ames: Iowa State University Press, 2001. – P. 898-912.
16. *Hooper D. C.* Mechanism of quinolone action and bacterial killing / D. C. Hooper, J.S. Wolfson: in “Quinolone Antimicrobial Agents”, 2nd ed., Eds. Amer. Soc. For Microbiol., Washington, 1993. – P. 482-512.
17. *Smith L. T.* Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials / L. T. Smith, C. S. Lewin // in “Quinolones”, Ed. Andriole V., Academ. Press, 1988. – P. 23–42.
18. *Стецько Т. І.* Критично важливі антимікробні препарати для ветеринарної медицини / Т. І. Стецько, В. П. Музика, В. М. Гунчак // *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С.З. Гжицького*. – 2018. – Т. 20, № 87. – С. 19-26.
19. *Стецько Т. І.* Резистентність до фторхінолонів: походження, еволюція, клінічне значення та шляхи подолання / Т. І. Стецько // *Біологія тварин*. – 2005. – Т. 7, № 1-2. – С. 51-63.
20. *Brown S. A.* Fluoroquinolones in animal health / S. A Brown // *J. Vet Pharmacol Ther*. – 1996. – Vol. 19. – P. 1-14.
21. *Martinez-Martinez L.* Quinolone resistance from a transferable plasmid // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – P. 797-799.
22. *Горбатюк Б. І.* Методичні рекомендації до лабораторних занять діагностики та дослідження загального стану організму тварини. – Львів, 2004. – 72 с.
23. Методичні вказівки по визначенню чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів методом дифузії в агар за допомогою стандартних дисків з антибіотиками (затверджені науково-методичною радою ДКВМ України від 20.12.2007 р.) – Львів, 2010. – 12 с.
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; informational supplement. M31-S1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
25. Методичні вказівки по визначенню бактеріостатичної та бактерицидної концентрації антибактеріальних препаратів методом серійних розведень (затверджені науково-технічною радою ДДВМ України Міністерства агрополітики України від 19.12.2002 р.) – Київ, 2007. – 7 с.

26. Комплексна оцінка впливу ветеринарних препаратів на морфофункціональний стан імунної системи: Методичні рекомендації / Коцюмбас І.Я., Коцюмбас Г.І., Голубій Є.М. та ін. – Львів, 2009. – 63 с.
27. Клінічні дослідження ветеринарних препаратів та кормових добавок / Коцюмбас І.Я., Бісюк І.Ю., Горжеєв В.М. [та ін.]; за ред. І.Я. Коцюмбаса. – Л.: ТОВ Видавничий дім «САМ», 2013. – 252 с.
28. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник / Влізла В.В., Федорук Р.С., Ратич І.Б. та ін.; за ред. В.В. Влізла. – Львів: Сполом, 2012. – 764 с.
29. Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010; Demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. CVMP/627/2001.

References

1. *Edwards A. J.* Respiratory Diseases of Feedlot Cattle in the Central USA / A. J. Edwards // *Bovine Practitioner*. – 1996. – Vol. 30. – P. 5-7.
2. *Galyean M. L.* Interaction of Cattle Health / M.L Galyean, L.J. Perino and G.C. Duff / *Immunity and Nutrition* // *Journal of Animal Science* – 1999. – Vol. 77. – P. 1120-1134.
3. Trends in Mortality Ratios Among Cattle in US Feedlots / G. H. Loneragan, D. A. Dargatz, P. S. Morley, M. A. Smith // *Journal of the American Veterinary Medical Association*. – 2001. – Vol. 219. – P. 1122-1127.
4. Regional management practices and prevalence of bovine respiratory disease in California's preweaned dairy calves / G. U. Maier, W. J. Love, S. A. Dubrovsky et al. // *J. Dairy Sci.* – 2019. – Vol. 102. – P. 1–14.
5. The epidemiology of bovine respiratory disease: What is the evidence for predisposing factors? / J. D. Taylor, R. W. Fulton, T. W. Lehenbauer et al. // *Canadian Veterinary Journal, Ottawa*–2010.– Vol. 51, N. 10. – P. 1095-1102.
6. *Cusack P. M. V.* The medicine and epidemiology of bovine respiratory disease in feedlots. / P.M.V. Cusack, N. P. McMeniman, and I. J. Lean. // *Aust. Vet. J.*– 2003.– Vol. 81. – P. 480-487.
7. Bacterial pathogens of the bovine respiratory disease complex. / D. Griffin, M. M. Chengappa, J. Kuszak, D. S. Mcvey // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, Philadelphia*. – 2010.– Vol. 26, N. 2. – P. 381-394.
8. *Alexander B. H.* Risk factors for lower respiratory tract disease in a cohort of feedlot cattle / B. H. Alexander, M. D. MacVean and Salman // *JAVMA*. – 1989. – Vol. 95(2). – P. 207-211.
9. *Yates W. D.* A review of infectious bovine rhinotracheitis, shipping fever pneumonia and viral-bacterial synergism in respiratory disease of cattle / W. D. Yates // *Canadian Journal of Comparative Medicine*. – 1982. – Vol. 46. – P. 225-263.
10. *Ames T. R.* The Bronchopneumonias (Respiratory disease complex of cattle, sheep and goats)./ T. R. Ames, J. C. Baker, S. E. Wikse: In Smith B P (eds) // *Large Animal Internal Medicine*. Mosby Inc, St Louis, 2002. – P. 551-570.
11. *Hamdy A. H.* Investigation of nasal microflora of feedlot calves before and after weaning / A. H. Hamdy, A. L. Trapp // *American Journal of Veterinary Research*. – 1967. – Vol. 28. – P. 1019-1025.
12. A search for new microorganisms in calf pneumonia by the inoculation of gnotobiotic calves. / L. H. Thomas, R. N. Gourlay, E. J. Stott et al. // *Research in Veterinary Science*. – 1982. – Vol. 33. – P. 170-182.
13. *Barragry T. B.* Therapy of bovine respiratory disease. / T. B. Barragry // *Veterinary Drug Therapy*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994. – P. 780-810.

14. *Stetsko T. I.* Zasady efektyvnoi antybiotyterapiyi u veterynarniy medytsini / T. I. Stetsko // Veterynarna biotechnologiya. – 2008. – № 13 (1). – 194–203. (in Ukrainian)
15. *Papich M. G.* Fluoroquinolone antimicrobial drugs / M. G. Papich, J. E. Riviere //In: Adams HR, editor. Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 8th ed. Ames: Iowa State University Press, 2001. – P. 898-912.
16. *Hooper D. C.* Mechanism of quinolone action and bacterial killing / D.C. Hooper, J.S. Wolfson: in “Quinolone Antimicrobial Agents”, 2nd ed., Eds. Amer. Soc. For Microbiol., Washington, 1993. – P. 482-512.
17. *Smith L. T.* Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials / L. T. Smith, C. S. Lewin //in “Quinolones”, Ed. Andriole V., Academ. Press, 1988. – P. 23–42.
18. *Stetsko T. I.* / Krytychno vazhlyvi antimicrobni preparaty dlya veterynarnoi medytsyny / T. I. Stetsko, V. P. Muzyka, V. P. Gunchak // Naukovyi visnyk LNUVMB imeni S. Z. Gzhitskogo. – 2018. – T. 20, № 87. – 19-26. (in Ukrainian)
19. *Stetsko T. I.* Rezistentnist` do ftorhinoloniv: pochodzhennya, evolutsiya, klinichne znachennya ta shlyahi podolannya / T. I. Stetsko // Biologiya tvaryn. – 2005. – 7, № 1-2. – 51-63. (in Ukrainian)
20. *Brown S. A.* Fluoroquinolones in animal health / S. A Brown // J Vet Pharmacol Ther. – 1996. – Vol. 19. – P. 1-14.
21. *Martinez-Martinez L.* Quinolone resistance from a transferable plasmid / A. Pascual, G. A. Jacoby // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 797-799.
22. *Gorbatuk B. I.* Metodychni rekomendacii do laboratornyh zanyat`dyagnostyky ta doslidzhennya zagal`nogo stanu organizmu tvaryn. – Львів, 2004. – 72 с.
23. *Stetsko T.I. et. al.* Metodychni vказivky po vyznachenni chutlyvosti microorganismiv do antymikrobnym preparativ metodom dyfusii v agar za dopomogoju standartnyh diskiv z antybiotykyamy (zatvedzheni naukovo-tehnicnoju radoju DDVM Ukrainy 20.12.2007 p.) – Lviv, 2010. – 12. (in Ukrainian)
24. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2004. Performance standards for antimicrobial disk and dilution susceptibility tests for bacteria isolated from animals; informational supplement. M31-S1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
25. *Kosenko M. V. et. al.* Metodychni vказivky po vyznachenni bacteriostatychnoi ta bactericidnoi koncentracii antybacterialnyh preparativ metodom serijnyh rozveden` (zatvedzheni naukovo-tehnicnoju radoju DDVM Ukrainy Ministerstva agropolityky Ukrainy 19.12.2002 p.) – Kyiv, 2003. – 7. (in Ukrainian)
26. Kompleksna otcinka vlyvu veterynarnych preparativ na morphofunccionalnyi stan imunnoi systemy: Metodychni rekomendacii / I. Kocjumbas, G. Kocjumbas, Golubyi E. et. al. – Львів, 2009. – 63. (in Ukrainian)
27. Klinichni doslidzhennya veterynarnych preparativ ta kormovyh dobavok / I. Kocjumbas, I. Bisjuk, B. Gorzheev et. al; za red. I. Kocjumbasa. – L.: TOV Vyd. dim «SAM», 2013. – 252. (in Ukrainian)
28. Laboratorni metody doslidzhennya u biologiyi, tvarynnytstvi ta veterynarniy medytsini: dovidnyk / V. V. Vlizlo, R. S. Fedoruk, I. B. Ratych et. al; za red. V. V. Vlizla. – Lviv: Spolom, 2012. – 764. (in Ukrainian)
29. Statistical principles for veterinary clinical trials. CVMP/EWP/81976/2010; Demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances. CVMP/627/2001.

Рецензент – І. М. Кушнір, д. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.