

На правах рукописи



Кабицкий Станислав Николаевич

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТИЛОКОЛИНА И ЕГО СОЧЕТАНИЯ С СЕЛЕДАНТОМ ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗЕ ПОРОСЯТ И ТЕЛЯТ

16.00.04 - ветеринарная фармакология с токсикологией

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата ветеринарных наук



003485344

Воронеж – 2009

Работа выполнена в отделе фармакологии ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии» Россельхозакадемии

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор
Беляев Василий Иванович

Официальные оппоненты: доктор ветеринарных наук, профессор
Жуков Иван Васильевич
кандидат ветеринарных наук, доцент
Мельникова Наталья Викторовна

Ведущая организация: ФГОУ ВПО «Саратовский государственный аграрный университет им. Н.И. Вавилова»

Защита состоится «10» декабря 2009 г. в 13⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета ДМ 006.004.01 при ГНУ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии (ВНИВИПФиТ) по адресу: 394087 г. Воронеж, ул. Ломоносова, 114-б.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ ВНИВИПФиТ

Автореферат разослан «2» ноября 2009 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук, доцент



Ермакова Т.И.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Обеспечение населения нашей страны отечественной высококачественной продукцией животноводства является одной из важнейших задач сельского хозяйства. Одним из условий выполнения её является решение проблемы сохранности животных и выращивания здорового молодняка, заболевания которого, особенно сальмонеллёз, наносит значительный экономический ущерб. В современных условиях в лечении и профилактике кишечных инфекций многие авторы отдают предпочтение фармакотерапии (Б.Т. Артёмов с соавт., 1989; А.А. Шубин с соавт., 1994; Г. Топурия, 2002; С.И. Джупина, 2002; А.Г. Шахов, 2003; 2008; Н. Алтухов, 2005; В.С. Ларичев с соавт., 2007).

В комплексе мероприятий по лечению болезней поросят и телят широкое применение нашли такие антибактериальные препараты как сульфаниламиды, антибиотики, нитрофураны и другие (В.В. Субботин, М.А. Сидоров, 2001).

Однако в последние годы наблюдается тенденция снижения эффективности химиотерапии и химиопрофилактики при различных инфекционных болезнях животных. Циклические способы лечения одним и тем же препаратом ведут к возникновению хронических форм болезни и формированию устойчивых к антимикробным средствам популяций возбудителей, которые становятся слабочувствительными вследствие адаптации к препарату, и в этиологии инфекционных заболеваний стали преобладать более устойчивые формы и виды патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (А.Г. Шахов, 1996; 2003; С.В. Шабунин, 2002; S.Ghosh, T.M. LaPara, 2007). Это свидетельствует о необходимости разработки комбинированных препаратов с аддитивным или синергидным действием составляющих компонентов, повышающих эффективность лечения животных и уменьшающих расход антимикробных средств. Создание рациональных сочетаний антимикробных препаратов является наиболее приемлемым и целесообразным методом, повышающим эффективность химиотерапии бактериальных инфекций и препятствующим развитию резистентности у микроорганизмов (В.А. Антилов, 1995; С.В. Шабунин, 1999; Л.И. Ефанова с соавт., 2007).

Инфекционные заболевания сопровождаются тяжелыми функциональными изменениями в организме животных, и повышение терапевтической эффективности может быть достигнуто лишь при сочетании антимикробных препаратов с другими лечебными средствами. Из лекарственных веществ при этом наиболее часто используют неспецифические иммуноглобулины, иммуномодуляторы, витамины и средства обменостабилизирующей терапии. Сочетание указанных препаратов патогенетической терапии с антимикробными препаратами способствуют снижению летальности, сокращению срока лечения и более быстрому развитию репаративных процессов.

Одним из таких перспективных антибактериальных препаратов является тилоколин, в состав которого входят тилозин, колистин и пролонгатор. Однако данных о его фармакологических свойствах и терапевтической эффективности при сальмонеллезе поросят и телят в литературе нет.

Кроме того, нет литературных данных и исследований, посвященных изучению фармакологических свойств сочетаний тилоколина с антиоксидантами, применению их при сальмонеллезе поросят и телят и рекомендаций по их практическому применению, что и определило общую направленность данной работы.

Цель и задачи. Целью настоящей работы было изучение фармакологических свойств и терапевтической эффективности тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллезе поросят и телят.

Для разрешения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Обосновать оптимальную терапевтическую дозу тилоколина в опытах *in vivo*;
2. Изучить фармакокинетику препарата тилоколин в различных дозах и определить сроки выведения тилозина и колистина из организма поросят;
3. Изучить субхроническую токсичность тилоколина и его сочетания с селедантом на клинически здоровых поросятах;

4. Оценить терапевтическую эффективность тилоколина при сальмонеллезе поросят и влияние его на клинико-биохимические показатели животных;

5. Изучить биохимические и гематологические показатели поросят и телят и эффективность применения тилоколина и его сочетания с селедантом при лечении сальмонеллеза;

6. Определить экономическую эффективность тилоколина и его сочетания с селедантом при лечении сальмонеллеза поросят и телят.

Научная новизна. Впервые в научно-производственных экспериментах изучена фармакологическая активность комплексного антибактериального препарата тилоколина и его сочетанного применения с антиоксидантом – селедантом при сальмонеллезе поросят и телят. Определены оптимальные дозы тилоколина при лечении сальмонеллеза поросят. Изучены биохимические и гематологические показатели поросят при лечении сальмонеллеза тилоколином и его терапевтическая эффективность. Дана оценка влияния совместно применения тилоколина с селедантом на клинико-физиологические показатели поросят и телят, больных сальмонеллезом, и лечебной эффективности изученной комбинации. Установлено, что применение при сальмонеллезе поросят и телят тилоколина совместно с селедантом, в сравнении с использованием только тилоколина, повышает терапевтическую эффективность антибактериального препарата и ускоряет сроки выздоровления. Получена приоритетная справка на изобретение № 2008127112 от 03.07.2008.

Практическая значимость. В практику ветеринарии для лечения сальмонеллеза поросят и телят предложен новый антибактериальный препарат - тилоколин и применение его одновременно с селедантом. Дана экономическая оценка лечебного действия тилоколина и его сочетания с антиоксидантом при сальмонеллезе поросят и телят. Материалы диссертации вошли в нормативно-техническую документацию на тилоколин.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Фармакологические свойства тилоколина и его сочетания с селедантом;
- Терапевтическая эффективность при сальмонеллезе поросят и телят тилоколина и применения его совместно с селедантом.

Апробация. Основные материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной научно-практической конференции, посвященной 125-летию ветеринарии Курской области, «Актуальные проблемы ветеринарной медицины» (г. Курск, 23.05.08); Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях» (г. Воронеж, 17-19.09.08); втором съезде ветеринарных фармакологов и токсикологов России (г. Казань, 9-12.06.09); Всероссийской научно-практической конференции «Повышение продуктивности сельскохозяйственных животных и птицы на основе инновационных достижений» (г. Новочеркасск, 16-17.07.09); Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию ГНУ Самарской НИВС, «Актуальные проблемы ветеринарной науки в агропромышленном комплексе» (г. Самара, 16-17.09.09).

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 8 статей, из них 2 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 26 таблиц, 10 рисунков, включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследований, результаты собственных исследований, обсуждение результатов собственных исследований, выводы и практические предложения. Список литературы содержит 397 источников, из них 122 зарубежных.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Работа выполнена в 2006-2009 гг. в отделе фармакологии ГНУ «Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии» РАСХН в соответствии с планом научно-исследовательских работ по заданию 08.04.01. № Государственной регистрации 15070.3666026906.06.8.001.2: «Разработать ме-

тоды ранней диагностики, эффективные средства и способы профилактики и лечения масовых незаразных и вызываемых условно-патогенными микроорганизмами заболеваний у молодняка высокопродуктивных животных».

В проведении отдельных исследований принимали участие сотрудники Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института патологии, фармакологии и терапии Г.А. Востроилова, Л.Ю. Сашнина, В.И. Шушлебнн, Н.М. Фёдорова и другие, которым автор выражает искреннюю благодарность за оказанную помощь и плодотворное сотрудничество.

Экспериментальные и научно-производственные опыты проведены в соответствии с требованиями к врачебно-биологическому эксперименту по подбору аналогов, постановке контроля, соблюдению одинаковых условий кормления и содержания животных в период проведения работы и учета результатов (И.Т. Фролов, 1965). Доступ животных к воде и корму был свободным, световой режим естественным.

Научно-производственные опыты выполнены на базе ОАО Агрофирма «Ливенское мясо» Ливенского района Орловской области; ООО «им. М. Горького» отделение «Возрождение», ООО Агрофирма «Настюша-Грязи» Грязинского района Липецкой области; ЗАО СХП «Мокрое» Лебедянского района Липецкой области.

Для достижения поставленных в работе целей было проведено 6 серий научно-хозяйственных опытов.

В первой серии опытов с целью определения оптимальной терапевтической дозы проводили изучение индекса специфической защиты тилоколина на моделях сальмонеллезной инфекции. Для эксперимента были взяты половозрелые нелинейные разнополые белые мыши массой 20-22 г. разведения вивария Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии. Группы животных формировали по принципу аналогов по 10 голов в каждой, учитывая массу тела, развитие и клиническое состояние. Для заражения, которое проводилось интродуперитонеально смывом суточных агаровых культур возбудителей на изотоническом растворе натрия хлорида, использовали музейные штаммы *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella dublin*. Разведения культур делали на стерильном физиологическом растворе. Концентрацию микробных клеток определяли по стандарту мутности. Лабораторных животных предварительно проверяли на носительство сальмонелл. С лечебной целью тилоколин вводили мышам один раз в сутки внутримышечно через 6 часов после заражения в дозах 0,05-0,075-0,1 мл/кг массы тела внутримышечно. Для определения специфичности гибели лабораторных животных проводили бактериологическое исследование крови, взятой из камер сердца, а также легких, печени, селезенки и почек. За опытным животными вели клиническое наблюдение в течение 15 дней. Во время эксперимента учитывали заболеваемость, гибель, сроки выздоровления и особенности течения сальмонеллезной инфекции. Индекс специфичной защиты (эффективности) тилоколина определяли по формуле В.Д. Белякова (1961 г.):

$$E = 100 * (A-B) : v, \text{ где:}$$

E – индекс защиты;

A – процент выживших мышей в опыте;

B – процент выживших мышей в контроле;

v – процент павших мышей в контроле.

О терапевтической эффективности препарата судили по количеству выживших мышей после окончания лечения и числу мышце-дней для каждой группы через 15 дней после инфицирования.

Во второй серии опытов проводили изучение эффективности тилоколина в различных дозах на поросятах крупной белой породы, больных сальмонеллезом. поголовье животных было разделено по принципу парных аналогов на 3 группы по 10 поросят в каждой.

Диагностировали сальмонеллез комплексно на основании эпизоотологических, клинических, патологоанатомических и лабораторных исследований.

С целью определения оптимальной лечебной дозы тилоколин вводили внутримышечно с интервалом 24 часа: в первой опытной группе в дозе 0,05 мг/кг массы тела; во второй – в дозе 0,075 мг/кг массы тела; в третьей – в дозе 0,1 мг/кг массы тела.

В третьей серии опытов для изучения фармакокинетики тилоколина в различных дозах и определения сроков выведения компонентов препарата из организма поросят определяли содержание тилозина основания и колистина сульфата микробиологическим методом диффузии в агар, основанном на сравнении величин зон задержки роста, образуемых испытуемым биоматериалом и стандартными образцами антибиотиков известной концентрации.

Выращивание и сохранение тест-культур *M. luteus* ATCC 9341 и *Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617 проводили по ГФ XI вып. 2.

При проведении исследований руководствовались «Методическими указаниями по определению остаточных количеств антибиотиков в продуктах животноводства» №3049-84 от 29.06.84 г. Приготовление тест-культур, микробной взвеси, агаризованных сред и буферных растворов, основного и промежуточных растворов стандартов антибиотиков и построение стандартных кривых проводили по методикам, описанным в справочнике «Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии» (Ковалев В.Ф. с соавт., 1988).

Тилозин основание определяли в плазме крови, которую закапывали в лунки чашек Петри без предварительной обработки. В качестве тест-культуры использовали *M. luteus* ATCC 9341.

Основной раствор стандартного образца тилозина основания готовили в стерильном фосфатном буфере с рН 7,8-8,0 с концентрацией 1000 мкг/мл. Затем из основного раствора готовили рабочий раствор стандартного образца в том же буфере с концентрацией 10 мкг/мл.

Колистина сульфат определяли в крови, которую закапывали в лунки чашек Петри после разбавления 1:1 стерильным буфером №3. В качестве тест-культуры использовали *Bordetella bronchiseptica* ATCC 4617.

Основной раствор стандартного образца колистина готовили в стерильном буфере №3 с концентрацией 10000000 ЕД/мл. Затем из основного раствора готовили рабочий раствор стандартного образца в стерильном буфере №5 с концентрацией 1000 ЕД/мл.

Навески по 10 г мышечной ткани, почки, печени, легкого и т.д., вырезанные из средней части образца, очищали от фасций, серозных оболочек, измельчали ножницами, а затем микроизмельчителем тканей с последующим растиранием в ступке со стерильным кварцевым песком. Далее в ступку добавляли 10 мл фосфатного буфера с рН 7,8-8,0 (тилозин) или буфер №3 (колистин), тщательно перемешивали и переносили в центрифужные пробирки. Экстракцию антибиотиков проводили в течение 90 минут в термостате при температуре $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$. Затем пробы прогревали на водяной бане при температуре $65 \pm 1^{\circ}\text{C}$ 30 минут и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 20 мин.

Определение содержания колистина и тилозина проводили в надосадочной жидкости. Если предполагаемая концентрация антибиотика выходила за пределы стандартной кривой, исследуемый образец разбавляли соответствующим буфером до концентрации, близкой к контрольной.

Чувствительность метода определения колистина и тилозина - 0,05 мкг/г или мкг/мл.

В четвертой серии опытов изучали субхроническую токсичность тилоколина и его сочетания с селадантом в соответствии с «Методическими указаниями по определению токсических свойств препаратов, применяемых в ветеринарии и животноводстве», утвержденными ГУВ СССР (1991). Исследование было проведено на 15 клинически здоровых поросятах месячного возраста, весом 7,5-8,5 кг. Токсическое действие препарата и его сочетания при внутримышечном применении оценивали по клиническому состоянию, морфологическим и биохимическим показателям крови.

В пятой серии опытов, после экспериментального обоснования оптимальной лечебной дозы тилоколина, была изучена лечебная эффективность антибиотика при сальмонеллезе поросят на соответствующих группах животных.

В первой группе (контрольной) применяли 5% инъекционный раствор энрофлона внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг массы тела с интервалом 24 часа до клинического выздоровления, во второй - опытной - тилоколин внутримышечно с интервалом 24 часа в дозе 0,075 мл/кг живой массы тела.

Шестую серию опытов проводили на поросятах крупной белой породы и телятах черно-пестрой и симментальской пород.

Целью данного опыта было изучение терапевтической эффективности, биохимических и гематологических показателей крови поросят и телят при применении им тилоколина и его сочетания с селедантом при лечении сальмонеллеза.

Опыт на поросятах был проведен в трёх повторностях.

По принципу парных аналогов был проведен отбор 3 групп поросят 31-35-дневного возраста с признаками сальмонеллеза.

Поросятам контрольной группы применяли 5% инъекционный раствор энрофлона внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг массы тела с интервалом 24 часа или тилозин-200 внутримышечно с интервалом 24 часа в дозе 0,05 мл/кг до клинического выздоровления. Животным первой опытной группы применяли тилоколин в дозе 0,075 мл/кг массы тела с интервалом 24 часа до клинического выздоровления. Поросятам второй опытной группы применяли тилоколин, как и в первой, но в сочетании с селедантом - внутримышечно, однократно в дозе 20 мкг/кг массы тела.

Для изучения эффективности тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллезе телят было подобрано 3 группы 3-4-месячных животных по 15 в каждой.

Телятам контрольной группы применяли 5% раствор энрофлона внутримышечно в дозе 0,1 мл/кг массы тела. Телятам первой опытной группы применяли тилоколин в дозе 0,05 мл/кг массы тела с интервалом 24 часа. Телятам второй группы применяли тилоколин, как и в первой опытной группе, но в сочетании с селедантом - также внутримышечно однократно в дозе 10 мкг/кг массы тела. Препараты применялись до исчезновения клинических признаков и 2 дня после.

За животными вели ежедневное клиническое наблюдение, при этом учитывали их общее состояние, сроки выздоровления и исход болезни.

Для определения клинического статуса больных животных проводили измерение температуры тела, учитывали частоту дыхания, пульса, дефекации, количество фекалий, выделяемых однократно и за сутки, их консистенцию, форму, цвет, запах, наличие таких примесей, как кровь, слизь, гной.

До начала лечения для получения фоновых показателей, а также по окончании лечения брали кровь для гематологических и биохимических исследований, измеряли температуру тела, взвешивание поросят из каждой группы проводили до и после лечения. Кровь для исследования брали из хвостовых сосудов у поросят и из яремной вены у телят в утреннее время (до кормления).

С целью характеристики общего состояния животных при проведении опытов пользовались общепринятыми методами, описанными в соответствующих руководствах (В.Г. Колб, В.С. Карамышников, 1982; И.Г. Кондрахин с соавт., 2004) в крови определяли количество эритроцитов ($10^{12}/л$), гемоглобина (г/л), гематокрита (%), лейкоцитов ($10^9/л$), тромбоцитов ($10^9/л$). Количество иммуноглобулинов определяли тестом осаждения с применением сульфата натрия (ТОСН) по Н.Е. Пфейфферу и Т.Ц. Макгири (1977); витамина Е (мкМ/л) по Биери в модификации Р.Ш. Кисилевич, С.И. Скварко (1972), витамина А (мкМ/л) по Бессею в модификации А.А. Анисимова (1969). Фракции белка определяли электрофорезом в агарозном геле; концентрацию общего белка, липидов, билирубина - наборами фирмы «Vital Diagnostics» (Санкт-Петербург), фосфора, кальция, глюкозы, мочевины, холестерина, креатинина, активность аспаргат- и аланинаминотрансфераз (АсАТ и

АЛАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) – на биохимическом анализаторе «Hitachi-902». Содержание средних молекул определяли в соответствии с «Методом определения содержания средних молекул в крови» [(Ю.Н. Алехин «Эндогенные интоксикации у животных и их диагностика (методические рекомендации)», 2000)]. Экономическую эффективность тилоколина и его сочетания с селадантом при лечении поросят, больных сальмонеллезом, рассчитывали в соответствии с «Методикой определения экономической эффективности ветеринарных мероприятий», утвержденной Департаментом ветеринарии МСХ РФ (1997 г.).

Все данные подвергнуты математической обработке с оценкой достоверности различий при $P < 0,05$ с помощью прикладной программы «STATISTICA 5.0» на ПК с процессором «AMD Athlon(tm) 64».

Таблица 1

Схема исследований, объем, объекты и изучаемые показатели при оценке фармакологических свойств и терапевтической эффективности тилоколина и его сочетания с селадантом

Задачи исследований	Вид животных	Количество животных	Изучаемые показатели
1	2	3	4
1. Определение оптимальной терапевтической дозы тилоколина в опытах in vivo	Мыши Поросята	80 30	Специфическая активность тилоколина при экспериментальном сальмонеллезе белых мышей; терапевтическая эффективность и сроки выздоровления
2. Изучение фармакокинетики препарата тилоколин в различных дозах и определение сроков выведения тилозина и колистина из организма	Поросята Поросята	48 14	Фармакокинетика и изучение остаточных количеств препарата в организме
3. Изучение субхронической токсичности препарата тилоколин и его сочетания с селадантом	Поросята	15	Клиническое состояние, морфологические и биохимические показатели крови клинически здоровых поросят
4. Морфо-биохимические показатели крови и эффективность тилоколина при сальмонеллезе	Поросята	55	Рост и развитие животных; сроки выздоровления; терапевтическая эффективность препаратов; морфологические и биохимические показатели крови животных

1	2	3	4
5.Терапевтическая эффективность и показатели гомеостаза при применении тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллезе	Поросята	276	Рост и развитие; сроки выздоровления; терапевтическая эффективность препаратов; морфологические и биохимические показатели крови животных
	Телята	45	
6. Экономическая эффективность тилоколина и применения его одновременно с селедантом при сальмонеллезе	Поросята	151	Определение экономической эффективности
	Телята	30	

3. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1.1. Специфическая активность тилоколина в различных дозах при экспериментальном сальмонеллезе белых мышей

Специфическая активность тилоколина *in vivo* была изучена на модели сальмонеллезной инфекции белых мышей. В опыт было взято 80 мышей, разделенных на 8 групп. В предварительных опытах была определена минимальная 100%-ая летальная доза (DLM) экспериментальных культур, которая составила для *Salmonella cholerae suis* - 2 млн.м.к., *Salmonella dublin* - 2,5 млн.м.к. С учетом полученных результатов в опытах *in vitro*, в опытах *in vivo* испытаны 3 дозы тилоколина: 0,05; 0,075; 0,1 мл/кг массы тела.

Животные 1 и 5 групп служили контролем и тилоколин не получали. Мышам 2 и 6 групп с лечебной целью вводили тилоколин в дозе 0,05 мл/кг массы тела; 3 и 7 групп - 0,075 мл/кг массы тела; 4 и 8 групп - 0,1 мл/кг массы тела.

В контрольных группах при сальмонеллезе отмечали гибель животных уже на 1 сутки. Для инфекции было характерно постепенно развивающееся глубокое угнетение со значительным ослаблением дыхательной функции, иногда с проявлением диареи. 100%-ая гибель контрольных животных, не подвергавшихся обработке тилоколином, наступала на 7-е сутки.

Таблица 2

Терапевтическая эффективность тилоколина в различных дозах при экспериментальном заражении белых мышей

Показатели \ Группы, дозы	Контрольная	Опытные		
		0,05 мл/кг массы тела	0,075 мл/кг массы тела	0,1 мл/кг массы тела
<i>Salmonella cholerae suis</i>				
Пало, голов / %	10 / 100	4 / 40	3 / 30	3 / 30
Выжило, голов / %	0	6 / 60	7 / 70	7 / 70
Мыше-дни жизни	33	107	117	115
<i>Salmonella dublin</i>				
Пало, голов / %	10 / 100	5 / 50	4 / 40	4 / 40
Выжило, голов / %	0	5 / 50	6 / 60	6 / 60
Мыше-дни жизни	31	94	108	105

При экспериментальном заражении мышей *Salmonella cholerae suis* лечение животных 3 и 4 групп обеспечило сохранность мышей в пределах 70,0% при 100,0% гибели животных контрольной группы. Эффективность в 7 и 8 группах при лечении белых мышей,

зараженных *Salmonella dublin*, была ниже на 10,0% по сравнению с таковой при сальмонеллезной инфекции, вызванной *Salmonella cholerae suis*.

При применении тилоколина во 2 и 6 группах при сальмонеллезной инфекции, вызванной *Salmonella cholerae suis* и *Salmonella dublin*, индекс защиты составил 60% и 50% соответственно, что ниже на 10%, чем при применении в группах 3-4 и 7-8.

Также отмечено увеличение суммарной продолжительности жизни белых мышей в зависимости от микроорганизма-возбудителя и применяемой дозы, которая составила 94-117 дней. Гибель мышей в опытных группах, по сравнению с контролем, отмечали в более отдаленные сроки (на 3-8 сутки) (табл.2).

Полученные результаты показывают, что доза тилоколина 0,075 мл/кг массы тела является наиболее эффективной и экономически целесообразнее для лечения сальмонеллеза.

3.1.2. Определение оптимальной терапевтической дозы при лечении сальмонеллеза поросят

Определение оптимальной терапевтической дозы тилоколина проводили в свиноводческом комплексе, неблагополучном по сальмонеллезу, на 3 группах животных 32-дневного возраста. В первой группе, где поросят лечили тилоколином в дозе 0,05 мл/кг массы тела, терапевтическая эффективность составила 80,0% при продолжительности лечения $4,8 \pm 0,3$ дня, 2 поросенка из 10 остались не вылеченными; во второй и третьей, где применяли тилоколин в дозах 0,075 мл/кг и 0,1 мл/кг массы тела – выздоровело 90,0% животных при продолжительности лечения – $3,7 \pm 0,2$ и $3,6 \pm 0,1$ дня соответственно.

Таким образом, применение тилоколина в дозе 0,075 мл/кг массы тела является наиболее эффективным и экономически целесообразным, поскольку сокращаются сроки выздоровления на 22,9% и при лечении сальмонеллеза поросят эффективность выше на 10,0%.

3.1.3. Изучение фармакокинетики препарата тилоколин в различных дозах и определение сроков выведения тилозина и колистина из организма поросят

Изучение фармакокинетики тилоколина проведено по определению содержания колистина сульфата и тилозина основания в плазме крови поросят при однократном внутримышечном введении.

Были подобраны 48 клинически здоровых поросят массой тела 8,0-9,0 кг по принципу парных аналогов. Поросятам вводили тилоколин однократно внутримышечно в дозе 0,05-0,075-0,1 мл/кг массы тела. Через 0,5, 1, 2, 3, 6, 9, 12 и 24 часа после введения препарата кровь для исследования брали у поросят из хвостовых сосудов и определяли содержание активно действующих веществ. Кровь отбирали в стерильные пробирки по общепринятой методике в количестве $\approx 5,0$ мл.

Фармакокинетические исследования показали, что уже через 30 минут после введения препарата в дозах 0,05-0,075-0,1 мл/кг массы тела, как колистин, так и тилозин обнаруживаются в крови поросят. Как видно из данных, представленных на рисунках 1 и 2, после внутримышечного введения тилоколина в указанных дозах максимальная концентрация колистина в плазме крови достигает максимума через 1 час, а тилозина – через 1-2 часа, после чего их концентрация начинает плавно снижаться, но при этом дозы 0,075 мл/кг и 0,1 мл/кг массы тела продолжают оставаться к 24 часам на уровне минимальной подавляющей концентрации для многих патогенных микроорганизмов, в отличие от 0,05 мл/кг массы тела.

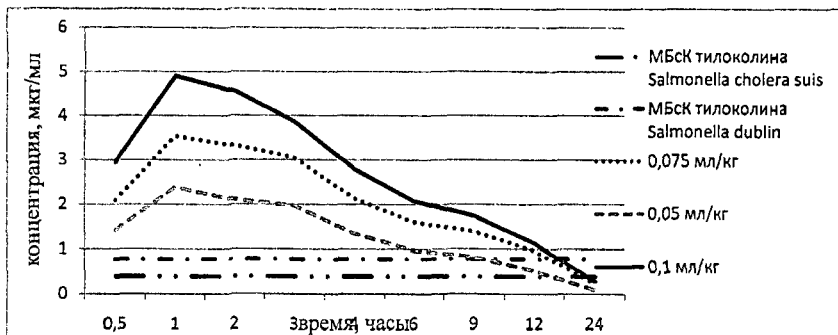


Рисунок 1. Содержание тилозина основания в крови поросят после однократного внутримышечного введения в дозах 0,05 мл/кг, 0,075 мл/кг, 0,1 мл/кг массы тела.

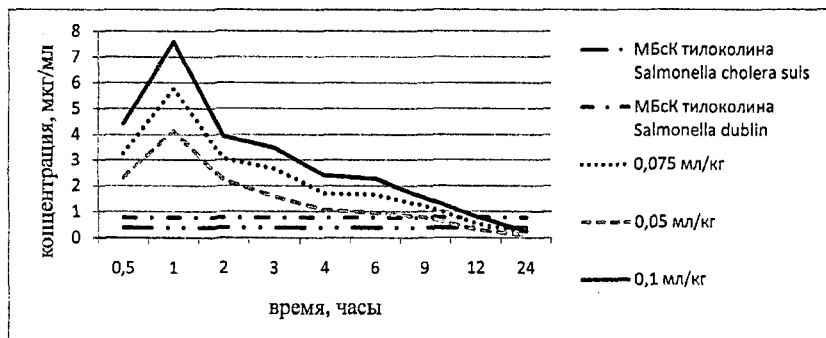


Рисунок 2. Содержание колистина сульфата в крови поросят после однократного внутримышечного введения в дозах 0,05 мл/кг, 0,075 мл/кг, 0,1 мл/кг массы тела.

Таким образом, применение тилоколина в дозе 0,075 мл/кг массы тела обеспечивает терапевтическую концентрацию его компонентов (тилозина и колистина) в организме поросят в течение 24 часов.

Следовательно, наиболее эффективна доза тилоколина - 0,075 мл/кг массы тела, так как при использовании препарата в данной дозе при сальмонеллезе увеличивается суммарная продолжительность жизни белых мышей, лечебная концентрация препарата в организме поросят сохраняется 24 часа, срок выздоровления животных сокращается на 22,9%, а терапевтическая эффективность выше на 10%, чем в контроле.

3.2. Изучение на поросятах субхронической токсичности тилоколина и его сочетания с селедантом

Изучение субхронической токсичности тилоколина и его сочетания с селедантом проведено на 15 клинически здоровых поросятах 1-месячного возраста, весом 7,5-8,5 кг. Препарат применяли внутримышечно в дозах 0,075 (терапевтическая доза) (1 группа) и 0,225 мл/кг массы тела (3-х кратная терапевтическая доза) (2 группа), а также вводили тилоколин в дозе 0,225 мл/кг массы тела в течение 14 дней с интервалом 24 часа в сочетании с селедантом (внутримышечно однократно, в дозе 20 мг/кг массы тела) (3 группа).

Применение тилоколина и одновременно с селедантом в изучаемых дозах не оказывало существенного влияния на клинический статус, скорость роста, поведение и аппетит поросят.

Множественное применение его в терапевтической, 3-кратной терапевтической дозе и в сочетании с селадантом существенно не влияло на морфологические и биохимические показатели крови.

Было отмечено лишь повышение до верхних границ нормы в сыворотке крови показателей, характеризующие функциональное состояние печени и почек, а именно, содержания мочевины (на 15,4%), креатинина (в 2,2 раза), активности АсАТ (на 34,8%), АлАТ (на 39,2%), щелочной фосфатазы (на 17,1%), что свидетельствует о возросшей нагрузке на эти органы. При применении тилоколина в сочетании с селадантом наблюдалось повышение до верхних границ физиологической нормы содержания креатинина (в 1,77 раза), активности АсАТ (на 13,1%) и АлАТ (на 34,1%) (таблица 3).

Таблица 3

Показатели крови клинически здоровых поросят при применении тилоколина и в сочетании с селадантом (через сутки после отмены препарата)

Группа		Контроль	1	2	3
Показатели					
Эритроциты, $10^{12}/л$		5,39±0,42	5,61±0,31	5,20±0,40	5,48±0,05
Лейкоциты, $10^9/л$		9,48±0,61	9,34±0,62	9,56±1,03	10,31±0,31
Гемоглобин, г/л		87,0±6,10	92,4±7,11	86,7±5,95	89,2±2,08
Общий белок, г/л		64,2±2,16	63,9±1,86	63,20±3,87	66,19±1,42
Альбумины, г/л		30,3±0,81	30,3±1,33	29,7±1,12	28,2±0,64
Глобулины, г/л	-α	13,21±1,02	12,54±1,35	13,61±1,55	13,01±1,41
	-β	10,23±0,90	9,14±0,43	11,12±1,32	10,57±0,26
	-γ	10,46±1,00	10,86±1,22	9,85±1,51	11,19±1,03
Мочевина, мМ/л		4,47±0,27	4,60±0,12	5,16±0,35*	4,85±0,85
Креатинин, мкМ/л		70,2±3,24	79,3±4,11	154,8±4,12*	124,12±1,32*
Глюкоза, мМ/л		4,04±0,13	4,42±0,40	6,00±0,28*	5,51±1,49
Общие липиды, г/л		3,96±0,19	2,81±0,11	4,06±0,23	3,70±1,16
Холестерин, мМ/л		3,50±0,13	3,92±0,21	3,77±0,17	3,82±1,08
АсАТ, Ед/л		26,4±4,17	31,4±3,05	35,6±1,97*	29,87±3,08
АлАТ, Ед/л		29,6±2,29	33,6±5,11	41,2±3,96*	39,7±4,72*
γ-ГТ, нМ/с*л		796,7±35,8	799,0±60,9	795,0±51,4	751,68±21,6
ЩФ, Ед/л		622,3±65,1	586,0±82,1	728,5±74,1	687,12±45,4
Билирубин, мкмоль/л		4,63±2,27	3,65±1,20	4,14±1,20	3,85±1,15
Фосфор, мМ/л		2,95±0,10	2,76±0,14	2,90±0,12	2,94±0,18
Кальций, мМ/л		2,57±0,12	2,51±0,12	2,54±0,10	2,61±0,23

*P < 0,05-0,001 – по отношению к контролю.

3.3. Клинико-физиологические показатели поросят и эффективность тилоколина при лечении сальмонеллёза

Изучение влияния препарата на гомеостаз проводили на здоровых и 2 группах больных сальмонеллёзом поросят 33-35-дневного возраста, разделенных по принципу парных аналогов на 3 группы: в интактной (гр.1, n=11) были клинически здоровые животные, в контрольной (гр.2, n=28) – поросят применяли 5% раствор энрофлона в дозе 0,1 мл/кг массы тела, в опытной (гр.3, n=27) – тилоколин в дозе 0,075 мл/кг массы тела.

При бактериологическом исследовании, проведенном в отделе микробиологии, вирусологии и иммунологии ВНИВИПФиТ, патологического материала (легкие, печень, почки) от поросят были выделены культуры *Salmonella cholerae suis*, *Salmonella typhimurium*.

К концу лечения у поросят подопытных групп происходила нормализация температуры тела. В контрольной группе выздоровело 88,9% подопытных животных, тогда как

в опытной - 96,4%. В ходе лечения из контрольной группы пало 3 поросёнка, а из опытной – лишь 1, что на 7,5% меньше, чем в контроле. Контрольные животные выздоравливали на $4,22 \pm 0,22$ день, с приростом массы тела за период опыта - 2,13 кг и среднесуточном приросте на 10-й день – 0,213 кг. У поросят опытной группы сроки выздоровления составили $3,73 \pm 0,11$ дня, что короче на 11,6%, при приросте массы тела за период опыта - 2,38 кг и среднесуточном приросте - 0,238 кг, что на 11,7% больше, чем в контроле.

Применение тилоколина благоприятно отразилось на биохимическом и гематологическом статусе поросят после лечения. Биохимические и гематологические показатели поросят опытной группы после лечения тилоколином существенно не отличались от показателей животных интактной группой и находились в пределах физиологической нормы.

При сравнении с контролем, у поросят, которым применяли тилоколин, наблюдалась тенденция увеличения в крови содержания общего белка на 13,6%, γ -глобулинов на 16,6%, глюкозы на 12,9%, креатинина на 18,8%, эритроцитов на 15,4%, гемоглобина на 10,8%, лимфоцитов на 9,1%, уменьшилась концентрация альбуминов, α -, β -глобулинов на 10,0-12,2-15,9%, содержание неорганического фосфора на 11,6%, холестерина на 16,4%, СМ на 15,9%, мочевины на 20,3% ($P < 0,05$), лейкоцитов на 12,7%, активности ЦФ на 10,4%, АлАт на 15,8%, γ -ГТ на 18,9%.

3.4. Терапевтическая эффективность и показатели гомеостаза поросят и телят при применении им тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллёзе

3.4.1. Клинико-биохимические показатели поросят и терапевтическая эффективность тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллёзе

Терапевтическую эффективность тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллезе поросят изучали в трёх повторностях в специализированных хозяйствах Орловской (2008 и 2009 гг.) и Липецкой областей.

Для опыта были подобраны 3 группы поросят 31-35 дневного возраста, больных сальмонеллезом. Животным контрольной группы применяли 5% раствор энрофлона в дозе 0,1 мл/кг массы тела или тилозин-200 в дозе 0,05 мл/кг массы тела. Поросят 1 опытной группы вводили тилоколин внутримышечно с интервалом 24 часа в дозе 0,075 мл/кг массы тела, 2 опытной группы – тилоколин (как и в первой опытной группе) в сочетании с селедантом (однократно, в дозе 20 мг/кг массы тела). Препараты применялись до исчезновения клинических признаков и 2 дня после.

При анализе сводных данных по терапевтической эффективности тилоколина и его сочетания с селедантом при лечении поросят больных сальмонеллезом на основе 3 серий опытов установлено, что среднесуточный прирост массы тела животных первой и второй групп был выше на 9,7-22,6%, чем у контрольных. Терапевтическая эффективность тилоколина и его сочетания с селедантом, при сравнении с контролем, была выше на 9,7% и 16,2% соответственно, при сокращении сроков выздоровления на 13,0% и 21,7% соответственно (табл.4).

Таблица 4

Сводная таблица данных терапевтической эффективности тилоколина и его сочетания с селедантом при лечении поросят больных сальмонеллезом

Показатели	Группа Контроль	Группа 1 (тилоколин)	Группа 2 (тилоколин+ селедант)
Среднесуточный прирост массы тела, кг	0,155	0,170	0,190
Терапевтическая эффективность, %	85,3	93,6	99,1
Сроки выздоровления, дни	$4,6 \pm 0,2$	$4,0 \pm 0,2$	$3,6 \pm 0,2$

При анализе показателей гомеостаза установлено, что, в сравнении с контролем, у животных первой группы повышалось содержание общего белка на 7,6%, γ -глобулинов на

13,2%, эритроцитов на 8,2%, гемоглобина на 10,5%, гематокрита на 6,8%, лейкоцитов на 8,3%, уменьшалось количество холестерина на 8,1%, неорганического фосфора на 12,8%, витамина Е на 9,2%, средних молекул на 9,2%, мочевины на 9,1%, креатинина на 15,4%, снижалась активность АсАТ на 14,0%, АлАТ на 7,8%.

У поросят второй группы в крови увеличивалось содержание общего белка на 11,3%, γ -глобулинов на 16,7%, глюкозы на 11,8%, общих иммуноглобулинов на 14,7%, витамина Е на 18,4%, эритроцитов на 12,8%, гемоглобина на 17,6%, уменьшалось количество альбуминов на 14,1%, холестерина на 16,2%, средних молекул на 17,6%, мочевины на 28,9%, креатинина на 22,6%, лейкоцитов на 7,3%, снижалась активность АсАТ на 16,1%, АлАТ на 11,9%.

Таким образом, применение препарата тилоколина и совместно с селедантом нормализует белковый обмен, углеводный, оптимизирует гемопоэз, функциональную способность печени и почек, снижает степень эндогенной интоксикации. Тилоколин в сочетании с селедантом в большей степени, чем отдельно тилоколин, оптимизируют антиоксидантную систему, повышают резистентность поросят.

3.4.2. Гомеостаз и терапевтическая эффективность тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллезе телят

Для оценки терапевтической эффективности тилоколина и его сочетания с селедантом при сальмонеллезе телят и изучения влияния препаратов на гомеостаз по принципу парных аналогов было подобрано 45 больных телят 3-4-месячного возраста чернопестрой породы, разделенных на 3 группы: в контрольной (n=15) применяли 5% раствор энрофлона, в первой опытной (n=15) – тилоколин, во второй опытной (n=15) – тилоколин в сочетании с селедантом.

У больных телят наблюдалось угнетение, снижение аппетита, температура в начале заболевания была 39,9-40,9°C, а затем у большинства снижалась до 39,1-39,5°C, фекалии выделялись с большим содержанием слизи, от бежевого до темного цвета, водянистой, кашцеобразной консистенции. При бактериологическом исследовании фекалий были выделены культуры *Salmonella dublin* и *Salmonella typhimurium*.

Средняя масса теленка до лечения в контрольной группе составила 84,81±1,35 кг, в первой - 78,21±0,81 кг, во второй - 81,73±2,13 кг. Через 30 дней в контрольной группе средний вес был 101,64±1,71 кг, в первой - 95,66±0,34 кг, во второй - 101,06±2,31 кг. Среднесуточный прирост массы тела за период опыта у животных 1-2 групп был равен соответственно 0,582-0,644 кг, что больше, чем в контроле, соответственно на 3,7- 14,8%. После лечения в контрольной группе осталось больными 2 (28,6%) животных, в первой лишь 1 (14,3%), а во второй – больных не было. Животные контрольной группы выздоравливали на 4,4±0,17 день, а в 1-й и 2-й – на 3,8±0,20 и 3,4±0,13 день, что короче на 13,6-22,7% соответственно. Терапевтическая эффективность изучаемых препаратов в контрольной группе составила 71,4%, в первой – 85,7%, во второй – 100,0%.

При анализе биохимических показателей телят, получавших тилоколин или его сочетание с селедантом, установлено, что уровень общего количества иммуноглобулинов во второй группе возрастал на 34,3% (P<0,05), а в первой - существенных различий не было, что указывает на иммунодулирующие свойства селеданга, при применении с тилоколином.

Уровень глюкозы в сыворотке крови телят 1-й опытной группы существенно не отличался от контроля, во 2-й группе - был выше на 10,0% соответственно, что указывает на стимуляцию углеводного обмена у телят селедантом. Содержание общих липидов, как и холестерина в сыворотке крови телят опытных групп, по отношению к контролю, было ниже на 19,1-10,0% и 25,5-13,7% (P<0,05 в первой группе) соответственно, содержание билирубина - на 9,3-21,9% (P<0,05 во второй группе), мочевины - на 2,5-6,3%. Активность АсАТ у телят первой группы, при сравнении с контролем, была на 11,5% ниже, во второй – практически не изменялась. В 1-2 группах происходило увеличение активности АлАТ на

25,2-46,3% ($P < 0,05$) соответственно, снижение активности γ -глутамилтрансферазы у телят опытных групп на 3,8-9,6% и уровня креатинина - на 8,4-18,7%. Коэффициент Де Ритисса в 1-2 опытных группах, при сравнении с контрольной, снижался на 29,3-31,7% ($P < 0,05$). Содержание средних молекул (ССМ) находилось в пределах физиологической нормы. По сравнению с телятами контрольной группой, в первой-второй опытных наблюдалось снижение их количества на 38,6-28,7% ($P < 0,05$) соответственно, указывающее на снижение аутоинтоксикации у животных опытных групп.

Количество эритроцитов у телят в 1-2 группах, по сравнению с контрольной, было выше на 7,6-8,6%, гемоглобина - на 1,7-4,0%. Содержание лейкоцитов во всех группах животных, по сравнению с контрольной, снижалось на 3,6-16,9%, в основном, за счет палочкоядерных нейтрофилов и эозинофилов.

3.5. Определение остаточных количеств тилоколина в биологическом материале поросят

Изучение остаточных количеств тилоколина проведено по определению содержания тилозина основания и колистина сульфата в органах, тканях и биологических жидкостях поросят.

Опыт проведен на 14 клинически здоровых поросятах 2-х месячного возраста, из которых два были контрольными, им препарат не применяли. Поросятам опытной группы в течение 5-ти дней один раз в сутки внутримышечно вводили тилоколин в дозе 0,075 мл/кг массы тела.

Для проведения исследований проводили убой по 3 опытных животных через 1, 3, 5 и 7 суток после последнего введения препарата. По одному контрольному животному исследовали через 1 и 7 суток. Содержание колистина и тилозина определяли в крови, печени, почках, легких, бедренной мышце, моче.

Через 24 и 72 часа после последнего применения тилоколина, остаточные количества тилозина определяются во всех исследуемых органах и биологических жидкостях. Наибольшее его количество обнаружено в этот период в почках, крови, печени и легких. На 5 сутки после последнего введения препарата тилозин обнаруживается в следовых количествах в крови, почках, мышцах, а в печени и легких на уровне 0,83 и 1,36 мг/г соответственно. Через 7 суток тилозин практически отсутствует во всех органах, тканях и жидкостях организма поросят (рис.3).

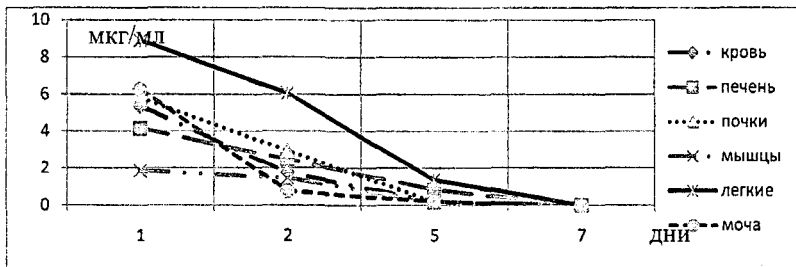


Рис.3. Содержание тилозина в биологических жидкостях, органах поросят после 5-дневного применения тилоколина в дозе 0,075 мл/кг массы тела клинически здоровым поросятам.

При изучении сроков выведения колистина из организма поросят после курсового пятидневного применения препарата в дозе 0,075 мл/кг массы тела было установлено, что колистин менее длительное время задерживается в организме животных, чем тилозин. Наибольшее его количество обнаружено через сутки после отмены препарата в почках, крови, печени, легких, моче. На 3 сутки после последнего введения препарата колистин обнаруживается в следовых количествах в крови, печени, а в почках и легких на уровне

2,44 и 0,91 мкг/г. Через 5 суток практически отсутствует во всех органах, тканях и жидкостях организма поросят (рис. 4).

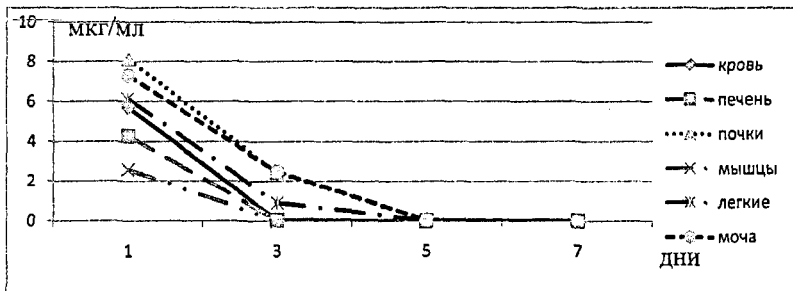


Рис.4. Содержание колистина в биологических жидкостях, органах поросят после 5-дневного применения тилоколина в дозе 0,075 мл/кг массы тела клинически здоровым поросят.

Таким образом, срок возможного убоя животных на мясо после применения тилоколина должен быть не менее 7 суток.

3.6. Экономическая эффективность применения тилоколина и его сочетания с селедантом при лечении сальмонеллеза

Проведенные расчеты эффективности лечебных мероприятий при сальмонеллезе поросят и телят указывают на обоснованность применения тилоколина и его сочетания с селедантом с экономической точки зрения.

3.6.1. Опыт на поросятах

Экономическую эффективность применения при сальмонеллезе антибактериального препарата тилоколин, а также его сочетания с селедантом изучали в свиноводческом хозяйстве на 151 больных поросятах 31–36-дневного возраста.

Экономический эффект на рубль затрат при лечении поросят, больных сальмонеллезом, при применении тилоколина составил 7,05 руб., тилоколина в сочетании с селедантом - 10,91 руб.

3.6.2. Опыт на телятах

Экономическую эффективность применения антибактериального препарата тилоколин, а также его сочетания с селедантом изучали на больных сальмонеллезом 30 телят, больных сальмонеллезом, 3–4-месячного возраста.

Экономический эффект на рубль затрат при лечении телят, больных сальмонеллезом, при применении тилоколина составил 9,91 руб., тилоколина в сочетании с селедантом - 10,59 руб.

4. ВЫВОДЫ

1. Однократное применение тилоколина в дозах 0,05, 0,075 и 0,1 мл/кг массы тела через 6 часов после заражения белых мышей *Salmonella cholerae suis*, обеспечивает им высокий индекс защиты, который составляет 60%, 70% и 70%, а после заражения белых мышей *Salmonella dublin* соответственно 50%, 60% и 60%. Следовательно, наиболее эффективной дозой является 0,075 мл/кг массы тела;

2. При введении тилоколина, внутримышечно в дозе 0,075 мл/кг массы тела, максимальное содержание его компонентов (тилозина и колистина) в крови поросят обнаруживается через 1 час в концентрациях 3,54 и 5,74 мг/мл соответственно, а минимальная - через 24 часа в концентрации 0,23-0,20 мг/мл, что позволяет рекомендовать применение препарата 1 раз в сутки;

3. Терапевтическая эффективность тилоколина при лечении поросят, больных сальмонеллезом, в дозах 0,05-0,075-0,1 мл/кг массы тела равна 80-90-90%, а сроки выздоровле-

ния - $4,8 \pm 0,3$ - $3,7 \pm 0,2$ - $3,6 \pm 0,1$ дня соответственно. Это позволяет считать, что оптимальная доза тилоколина для лечения сальмонеллеза поросят равна $0,075$ мл/ кг массы тела;

4. Введение поросят в течение 14 дней тилоколина в трёхкратной терапевтической дозе $0,225$ мл/кг массы тела или в сочетании с селедантом (однократно в дозе 20 мкг/кг массы тела) существенно не влияет на их клинический статус, скорость роста, поведение, аппетит и морфо-биохимические показатели крови.

5. Применение тилоколина в оптимальной терапевтической дозе - $0,075$ мл/кг массы тела внутримышечно с интервалом 24 часа, при лечении поросят, больных сальмонеллезом:

- обеспечивает выздоровление $93,6-96,4\%$ животных при сроке лечения $4,0 \pm 0,2$ - $3,7 \pm 0,1$ дня, что в сравнении с контролем (5% раствор энрофлона) эффективнее на $8,5-7,5\%$ и $13,0-11,6\%$ соответственно;

- в крови поросят уменьшает степень проявления эндогенной интоксикации (снижение холестерина на $10,3-8,1\%$, СМ на $15,9-9,2\%$, мочевины на $20-3-9,1\%$), оптимизирует функциональную деятельность печени (снижение активности АлАТ на $15,8-7,8\%$, γ -ГТ на $10,9-21,8\%$);

- способствует увеличению среднесуточного прироста массы тела поросят на $9,7-11,7\%$.

6. Тилоколин в сочетании с селедантом при введении поросят, больных сальмонеллезом:

- обеспечивают выздоровление $99,1\%$ животных при сроке лечения $3,6 \pm 0,2$ дня, что эффективнее, в сравнении с контролем, на $13,8\%$ и $21,7\%$ соответственно;

- обладают выраженной фармакологической активностью, характеризующейся оптимизацией белкового обмена (увеличение в крови содержания общего белка на $11,3\%$, уровня γ -глобулинов - на $16,7\%$, снижение концентрации альбуминов - на $14,1\%$), углеводного (увеличение глюкозы - на $11,8\%$), показателей иммунологической резистентности (повышение общих иммуноглобулинов - на $14,7\%$), эритро- и лейкопоза (повышение эритроцитов на $12,8\%$, гемоглобина - на $17,6\%$, снижение лейкоцитов на $7,3\%$), снижение степени эндогенной интоксикации (уменьшение холестерина на $16,2\%$, мочевины - на $28,9\%$, средних молекул на $17,6\%$), оптимизацией функциональной способности печени и почек (снижение активности АсАТ - на $16,1\%$, АлАТ - на $11,9\%$, γ -ГТ - на $34,9\%$, увеличение креатинина - на $22,6\%$ (оптимально относительно физиологической нормы));

- способствуют увеличению среднесуточного прироста массы тела поросят на $22,6\%$.

7. Применение тилоколина или его сочетания с селедантом при лечении сальмонеллеза телят:

- обеспечивает выздоровление животных в $85,7-100,0\%$ случаев при сроке лечения $3,8 \pm 0,2$ - $3,4 \pm 0,1$ дня, что эффективнее, в сравнении с контролем, на $14,3-28,6\%$ и $13,6-22,7\%$ соответственно;

- тилоколин не оказывает негативного влияния на обмен веществ и функциональную способность печени (в крови телят уменьшается содержание общих липидов на $19,1\%$, холестерина на $25,5\%$, СМ на $38,6\%$, активность АсАТ на $11,5\%$, билирубина на $9,3\%$);

- тилоколин в сочетании с селедантом нормализуют у телят углеводный и липидный обмены, эритро- и лейкопоз (повышение в крови содержания глюкозы на $10,0\%$, эритроцитов на $8,6\%$, снижение количества лейкоцитов на $16,9\%$, общих липидов на $10,0\%$, холестерина на $13,7\%$), оптимизируют иммунологическую резистентность организма (повышение лимфоцитов на $15,8\%$, общих иммуноглобулинов на $34,3\%$), снижают степень эндогенной интоксикации (уменьшение содержания средних молекул на $28,7\%$), оптимизируют функциональную деятельность печени и почек (снижение уровня билирубина на $21,9\%$, креатинина на $18,7\%$, активность ЩФ на $7,3\%$, γ -ГТ на $9,6\%$);

- способствует увеличению среднесуточного прироста массы тела телят, которых лечили тилоколином или тилоколином одновременно с селедантом соответственно на 3,7-14,8%.

8. Фармакокинетика тилоколина характеризуется распределением его в почках, печени, легких, мышцах, крови и моче. Полная элиминация составляющих компонентов происходит в течение 168 часов, поэтому срок убоя животных на мясо после применения тилоколина составляет 7 суток.

9. Экономическая эффективность применения тилоколина, тилоколина в сочетании с селедантом:

- при лечении сальмонеллеза поросят составляет 7,05-10,91 рубля на каждый затраченный рубль;

- при лечении сальмонеллеза телят – 9,91-10,59 рубля на каждый затраченный рубль.

5. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

1. Для лечения поросят больных сальмонеллезом рекомендуется применять тилоколин внутримышечно в дозе 0,075 мл/кг массы тела с интервалом 24 часа в течение 5 дней.

2. Для повышения терапевтической эффективности при лечении сальмонеллеза поросят и телят рекомендуется использовать тилоколин соответственно в дозах 0,075 мл/кг и 0,05 мл/кг массы тела в сочетании с селедантом (однократно внутримышечно в дозе 20 мг/кг м.т. поросятам или 10 мг/кг м.т. телятам).

3. Основные положения диссертации рекомендуются к использованию в учебном процессе на факультете ветеринарной медицины ВУЗов и колледжей по курсам ветеринарная фармакология и эпизоотология.

6. СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Нижегородов М.Ю. Фармако-токсикологическая характеристика препарата тилоколин / М.Ю. Нижегородов, С.Н. Кабицкий // Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 125-летию ветеринарии Курской области «Актуальные проблемы ветеринарной медицины». – Курск, 2008. – С.278-280.
2. Алёхин Ю.Н. Эффективность тилоколина при сальмонеллезе телят / Ю.Н. Алёхин, В.И. Беляев, С.Н. Кабицкий, С.В. Куркин // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях». – Воронеж: «Истоки», 2008. – С.22-26.
3. Кабицкий С.Н. Терапевтическая эффективность тилоколина и его комплексов с иммуномодуляторами при желудочно-кишечных болезнях поросят-отъемышей / Материалы международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней молодняка в современных условиях». – Воронеж. - С.314-316.
4. Беляев В.И. Влияние тилоколина на гематологические и биохимические показатели у поросят, больных сальмонеллезом / В.И. Беляев, С.Н. Кабицкий // Материалы второго съезда ветеринарных фармакологов и токсикологов России. – Казань, 2009. – С.46-49.
5. Беляев В. Влияние тилоколина и его комплексов с иммуномодуляторами на развитие и здоровье телят / В. Беляев, Г. Востроилова, С. Кабицкий // Молочное и мясное скотоводство. – 2009. - №5. – С.28-29.*
6. Кабицкий С.Н. Экономическая эффективность применения комплексного антибактериального препарата и его сочетаний с иммунокорректорами при сальмонеллезе поросят / Кабицкий С.Н., Чернов В.В. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Повышение продуктивности сельскохозяйственных животных и птицы на основе инновационных достижений». – Новочеркасск, 2009. - С.57-62.
7. Кабицкий С.Н. Экономическая эффективность применения комплексного антибактериального препарата и его сочетаний с иммунокорректорами при сальмонеллезе телят / С.Н. Кабицкий, Е.Е. Кузовкина // Материалы Международной научно-

практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной науки в агропромышленном комплексе», посвященной 80-летию ГНУ Самарской НИВС. - Самара, 2009. - С. 184-189.

8. Беляев В.И. Терапевтическая эффективность и показатели гомеостаза поросят при применении им тилоколина и его комплексов с иммуномодуляторами при сальмонеллезе / В.И. Беляев, Г.А. Востройлова, С.Н. Кабицкий // Ветеринарная практика. – 2009. - №2. – С.22-27.*

* - издания из Перечня ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК РФ.

Подписано в печать 28.10.2009 г.

Формат 60 x 84/16 . Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 1,0 Тираж 100 экз. Заказ № 2767

Отпечатано в типографии

Воронежский ЦНТИ – филиал ФГУ «Объединение

«Росинформресурс» Минэнерго России

394730, г. Воронеж, пр. Революции, 30