

ИЗУЧЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ КЛОКСАЦИЛЛИНА, АМОКСИЦИЛЛИНА И ПРЕДНИЗОЛОНА В МОЛОКЕ КОРОВ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «ТРИОЛАКТ»

*Красочко П.А., *Ковзов В.В., *Красочко П.П., *Ковзов И.В., **Корчагина А.А.

*УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

**ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

*В результате проведенных исследований установлено, что через 60 часов (5 доек) после курсового внутримастерального введения коровам ветеринарного препарата «Триолакт» в молоке клоксациллин, амоксициллин и преднизолон не детектируются ни в одном образце молока. Таким образом, молоко в пищевых целях можно использовать через 60 часов (5 доек) после последнего применения препарата «Триолакт» при условии полного исчезновения признаков мастита, подтвержденного диагностическими тестами. **Ключевые слова:** Триолакт, остаточные количества антибиотиков в молоке, клоксациллин, амоксициллин, преднизолон.*

STUDY OF RESIDUAL AMOUNTS OF CLOXACILLIN, AMOXICILLIN AND PREDNISOLONE IN COW'S MILK WITH THE USE OF "TRIOACT"

*Krasochko P.A., *Kovzov V.V., *Krasochko P.P., *Kovzov I.V., **Korchagina A.A.

*Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

**FSBSI "All Russian Scientific Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy",
Voronezh, Russian Federation

*The findings of the studies show that in 60 hours (5 milkings) after the course of intracisternal administration of the veterinary preparation "Triolact" in cows, there were no cloxacillin, amoxicillin and prednisolone detected in any samples of their milk. Thus, milk can be used for food purposes in 60 hours (5 milkings) after the last application of "Triolact", provided that signs of mastitis had completely disappeared which is confirmed by diagnostic tests. **Key-words:** "Triolact", residual amounts of antibiotics in milk, cloxacillin, amoxicillin, prednisolone.*

Введение. Среди многих проблем отрасли животноводства актуальной и устойчивой остается проблема возникновения у коров воспаления молочной железы – мастита, основными возбудителями которого являются *Staphylococcus aureus*, *Escherihia coli*, *Streptococcus spp.* Мастит – широко распространенное заболевание. Это заболевание причиняет животноводству значительный ущерб, состоящий из снижения продуктивности, ухудшения питательных и технологических свойств молока, затрат на диагностику и лечение животных. В среднем по стаду заболеваемость маститом составляет 20-50%. Молоко от больных коров и изготовленная из него продукция является источником инфицирования людей и молодняка животных [1, 2].

Чаще всего маститом заболевают высокопродуктивные коровы. За период болезни и после клинического выздоровления потери молока на одну корову составляют в среднем 10-15% от годового удоя. У части животных восстановление молочной продуктивности не происходит из-за необратимых процессов в молочной железе, что приводит к преждевременной выбраковке животных и сокращению их продуктивного использования.

Мастит в скрытой форме является одной из главных причин снижения санитарного качества молока, массовых желудочно-кишечных заболеваний и гибели телят в раннем постнатальном периоде. Поэтому он представляет наибольшую хозяйственно-экономическую проблему. Кроме того, скрыто протекающий субклинический мастит встречается в 4-5 раз чаще, чем клинически выраженный и наносит большой экономический ущерб животноводству. Больные маститом коровы служат источником повышения соматических клеток и микрофлоры в сборном молоке, ингибирующих веществ в виде остаточных количеств химиотерапевтических препаратов, применяемых для лечения, что ведет к нарушению технологии приготовления сыров и молочно-кислой продукции. Примесь 5-10% молока больных скрытым маститом коров делает все молоко непригодным для переработки на сыры и молочные продукты [1, 2].

В этиологии маститов бактериальные инфекции занимают ведущее место. С одной стороны, они являются непосредственно возбудителями инфекционных заболеваний, а со второй - осложняют течение вирусных и паразитарных заболеваний. Из средств, с помощью которых осуществляется комплекс противозепизоотических и лечебно-профилактических мероприятий, все большее значение приобретают химиотерапевтические фармакологические вещества, которые воздействуют на возбудителей заболеваний и в то же время стимулируют рост и продуктивность сельскохозяйственных животных.

Из препаратов, применяемых для борьбы с маститами, главное место занимают антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны. В последние годы широкое распространение получили новые

комплексные антибактериальные препараты, в состав которых входят амоксициллин, клавулановая кислота и преднизолон [4].

Одним из источников антибиотиков в молоке коров является лечение и профилактика заболеваний молочной железы и других органов. По мнению специалистов, из-за специфических особенностей этих препаратов даже минимальные дозы антибиотиков негативно влияют на микрофлору кишечника, а также повышают риск возникновения устойчивости (или резистентности) болезнетворных микроорганизмов к лекарствам. Все это в итоге снижает иммунитет организма. Длительное использование в пищу продуктов, содержащих остаточные количества антибиотиков, может вызвать неблагоприятные для здоровья человека последствия - аллергические реакции, дисбактериоз [6, 8].

Кипячение и стерилизация практически не влияют на содержание антибиотиков в молоке. После кипячения в молоке остается от 90 до 95% исходного количества антибиотиков, то есть разрушается от 5 до 10% их количества. После стерилизации в молоке остается от 92 до 100% исходного количества антибиотиков. Такие данные позволяют сделать выводы о непригодности параметров кипячения и стерилизации для разрушения антибиотиков в молоке [3, 5, 7].

Повышение эффективности санитарного надзора по предупреждению попадания в молочные продукты питания антибиотиков должно осуществляться путем периодического отбора на молочных заводах, в животноводческих, торговой сети проб молока, молочных продуктов для определения в них антибиотиков [8, 9, 10].

Целью настоящей работы явилось определение остаточных количеств клоксациллина, амоксициллина и преднизолона в молоке коров после применения ветеринарного препарата «Триолакт» (опытный образец), который изготовлен компанией ООО НПП «Агрофарм», Россия, г. Воронеж.

Материалы и методы исследований. Ветеринарный препарат «Триолакт» представляет собой маслянистую суспензию белого цвета. 1 г препарата содержит действующие вещества: амоксициллин - 30 мг/г (в форме амоксициллина тригидрата), клоксациллин - 50 мг/г (в форме клоксациллина натриевой соли), преднизолон - 3,0 мг/г и вспомогательные вещества: моноглицериды дистиллированные, эмульгатор и масло вазелиновое – до 1 г.

Препарат «Триолакт» выпускают расфасованным по 100 мл во флаконы из оранжевого стекла, закупоренные резиновыми пробками, укрепленными алюминиевыми колпачками; по 5 мл в шприцы-дозаторы, снабженные канюлей для интрацистернального введения, закупоренные защитными колпачками.

Триолакт относится к комбинированным антибактериальным препаратам. Он обладает высокой антибактериальной активностью. Входящая в состав препарата комбинация полусинтетических антибиотиков группы пенициллинов – амоксициллина и клоксациллина - обладает широким спектром бактерицидного действия в отношении грамположительных - *Staphylococcus spp.* (в т.ч. резистентных к действию бензилпенициллина), *Streptococcus spp.* (в т.ч. *Str. agalactiae*, *Str. dysagalactiae*, *Str. uberis*), *Clostridium spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, и грамотрицательных бактерий - *Haemophilus spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus mirabilis*, *P. morgani*, *Brucella spp.*, *Neisseria spp.*

Преднизолон, обладая противовоспалительным действием, уменьшает воспаление и отек тканей вымени.

Механизм антибактериального действия амоксициллина и клоксациллина заключается в подавлении функциональной активности бактериальных ферментов транспептидаз, участвующих в связывании основного компонента клеточной стенки микроорганизмов - пептидогликана, что препятствует синтезу клеточной стенки бактерий и приводит к нарушению осмотического баланса и гибели бактерий.

Интрацистернальное введение триолакта позволяет обеспечить бактерицидные концентрации действующих веществ в пораженной четверти вымени на протяжении 12 часов.

Триолакт по степени воздействия на организм относится к веществам малоопасным (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76), в рекомендуемых дозах не оказывает местно-раздражающего действия на ткани молочной железы.

Триолакт применяют коровам в период лактации для лечения мастита бактериальной этиологии.

Опыт по изучению остаточных количеств клоксациллина, амоксициллина и преднизолона в молоке после применения ветеринарного препарата «Триолакт» проведен на коровах черно-пестрой породы в среднем массой тела 450 кг, которые содержались в условиях ОАО «Возрождение» Витебского района Витебской области. Отбор проб молока у коров производили через 48, 60, 72 и 96 часов после последнего введения препарата «Триолакт» 5 коровам. Также были отобраны контрольные пробы молока от клинически здоровых коров, которым в течение 30 дней не применяли антибактериальные препараты (на основании данных журнала учета больных животных в хозяйстве). Молоко отбирали после применения препарата в полиэтиленовые пробирки и замораживали до момента исследования. Исследование молока проведено в условиях Всероссийского НИВИ патологии, фармакологии и терапии. Схема проведения опыта представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Схема проведения опыта

Манипуляция	День опыта											
	1	2	3	4	5		6		7		8	
Время исследования					12 ч	24 ч	36 ч	48 ч	60 ч	72 ч	84 ч	96 ч
Формирование групп												
Введение препарата												
Отбор проб молока												

Пробы молока до проведения анализа хранились в замороженном состоянии при температуре от минус 15⁰С до минус 25⁰С.

Определение содержания клоксациллина, амоксициллина и преднизолона в молоке коров проводили методом ВЭЖХ с использованием жидкостного хроматографа высокого давления Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, CA, USA) с времяпролетным детектором масс высокого разрешения Agilent 6230 TOF LC/MS, колонки Acquity UPLC BEH Shield RP18 (2,1x100 mm, 1,7 μm) в комплексе Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, CA, USA) в режиме градиентного элюирования подвижной фазы.

Для построения градуировочного графика (графика зависимости площади пика от концентрации) использовали ряд стандартных разведений со следующими концентрациями: 750,0; 300,0; 30,0 и 3,0 нг/мл (клоксациллин) 22,0; 4,0 и 2,0 нг/мл (амоксициллин) и 33,0; 6,0 и 3,0 нг/мл (преднизолон).

Результаты исследований. Результаты исследований содержания клоксациллина, амоксициллина и преднизолона в молоке коров, которым вводили препарат «Триолакт», представлены в таблицах 2-4.

Таблица 2 - Содержание клоксациллина в молоке коров, нг/мл

№№ образца молока	Опыт			Контроль		
	нг/мл	Среднее значение	RSD, %	нг/мл	Среднее значение	RSD, %
48 часов	1-1	2,78	3,30±0,20	13,4	0	
	1-2	2,99			0	
	1-3	3,87			0	
	1-4	3,28			0	
	1-5	3,60			0	
60 часов	2-1	<LOD	нет	нет	нет	нет
	2-2	<LOD				
	2-3	<LOD				
	2-4	<LOD				
	2-5	<LOD				
72 часа	3-1	<LOD	нет	нет		
	3-2	<LOD				
	3-3	<LOD				
	3-4	<LOD				
	3-5	<LOD				
96 часов	Общая проба	<LOD	нет	нет		

Как показывают данные, приведенные в таблице 2, в ходе проведенных исследований установлено, что в молоке коров, обработанных ветеринарным препаратом «Триолакт», через 48 часов концентрация клоксациллина составила 3,30±0,20 нг/мл. Установлено отсутствие остаточных количеств клоксациллина в молоке, полученном от коров, которых лечили при разных формах мастита

препаратом «Триолакт» строго в соответствии с инструкцией по применению через 60 суток после последнего введения. Такие же результаты отмечены через 72 и 96 часов после введения препарата.

Таблица 3 - Содержание амоксициллина в молоке коров, нг/мл

№№ образца молока	Опыт			Контроль			
	нг/мл	Среднее значение	RSD, %	нг/мл	Среднее значение	RSD, %	
48 часов	1-1	1,54	1,35±0,11	18,8	0		
	1-2	1,18			0		
	1-3	1,08			0		
	1-4	1,25			0		
	1-5	1,68			0		
60 часов	2-1	<LOD	нет	нет		нет	нет
	2-2	<LOD					
	2-3	<LOD					
	2-4	<LOD					
	2-5	<LOD					
72 часа	3-1	<LOD	нет	нет			
	3-2	<LOD					
	3-3	<LOD					
	3-4	<LOD					
	3-5	<LOD					
96 часов	Общая проба	<LOD	нет	нет			

Результаты исследований, приведенные в таблице 3, показали, что через 48 часов после обработки коров препаратом «Триолакт» содержание амоксициллина в молоке составило 1,35±0,11 нг/мл. Установлено отсутствие остаточных количеств амоксициллина в молоке, полученном от коров, которым применяли препарат «Триолакт» строго в соответствии с инструкцией по применению через 60 суток после последнего введения. Такие же результаты отмечены через 72 и 96 часов после введения препарата.

Таблица 4 - Содержание преднизолона в молоке коров, нг/мл

№№ образца молока	Опыт			Контроль			
	нг/мл	Среднее значение	RSD, %	нг/мл	Среднее значение	RSD, %	
48 часов	1-1	0,49	0,47±0,04	17,8	0		
	1-2	0,37			0		
	1-3	0,58			0		
	1-4	0,41			0		
	1-5	0,52			0		
60 часов	2-1	<LOD	нет	нет		нет	нет
	2-2	<LOD					
	2-3	<LOD					
	2-4	<LOD					
	2-5	<LOD					
72 часа	3-1	<LOD	нет	нет			
	3-2	<LOD					
	3-3	<LOD					
	3-4	<LOD					
	3-5	<LOD					
96 часов	Общая проба	<LOD	нет	нет			

В ходе проведенных исследований установлено, что содержание преднизолона в молоке коров, обработанных препаратом «Триолакт», через 48 часов после введения составило 0,47±0,04 нг/мл. Установлено отсутствие остаточных количеств преднизолона в молоке, полученном от коров, которых лечили при разных формах мастита препаратом «Триолакт» строго в соответствии с инструкцией по применению через 60 суток после последнего введения. Такие же результаты получены через 72 и 96 часов после введения препарата (таблица 4).

Заключение. Таким образом, в результате исследований установлено, что через 60 часов (5 доек) после курсового внутрицистернального введения коровам ветеринарного препарата «Триолакт» в молоке клоксациллин, амоксициллин и преднизолон не детектируются ни в одном образце. Следовательно, молоко в пищевых целях можно использовать через 60 часов (5 доек) после последнего применения препарата «Триолакт» при условии полного исчезновения признаков мастита, подтвержденного диагностическими тестами.

Литература. 1. Акушерство, гинекология и биотехника размножения животных : учебник для студентов вузов по специальности "Ветеринария" и "Зоотехния" / А. П. Студенцов [и др.] ; ред.: В. Я. Никитин, М. Г. Миролубов. – Москва : КолосС, 2005. – 512 с. 2. Аленичкина, Г. Е. Белки, клетки крови и молока в разные периоды функционального состояния и при скрытых маститах / Г. Е. Аленичкина, В. М. Севастьянова // Вопросы физико-химической биологии в ветеринарии : сб. науч. тр. МВА. – М., 1997. – С. 23. 3. Афонский, С. И. Биохимия животных / С. И. Афонский. – М. : Высшая школа, 1970. – 612 с. 4. Егоров, Н. С. Основы учения об антибиотиках / Н. С. Егоров. – М. : Высшая школа, 2005. – 512 с. 5. Кондрахин, И. П. Методы ветеринарной клинической лабораторной диагностики : справочник / И. П. Кондрахин. – М. : Колос, 2004. – 520 с. 6. Кучинская, Г. В. Актуальные вопросы обмена веществ в организме сельскохозяйственных животных / Г. В. Кучинская // Тезисы докл. 2 Всесоюз. совещания по применению ферментных препаратов в животноводстве. – Львов, 1974. – 89 с. 7. Ланчини, Д. Антибиотики / Д. Ланчини, Ф. Паренти. – М. : Мир, 1985. – 272 с. 8. Сборник методических документов, необходимых для применения Федерального закона : от 12 июня 2008 года № 88 ФЗ «Технический регламент на молоко и молочную продукцию». – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. – 75 с. 9. Barton, H. J. Biochem / H. J. Barton // Biophys Acta, 1998. – Vol. 47, № 3. – P. 592–594. 10. Sankar, P. New therapeutic strategies to control and treatment of bovine mastitis / P. Sankar // Vet. Med. Open J. – 2016. – № 1 (2). – P. 7–8.

Поступила в редакцию 31.12.2020

УДК 619:616.155.194:663.4

DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-1-46-50

ПОКАЗАТЕЛИ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТА «ГАМИТРОВЕТ» И ЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ БОЛЕЗНЯХ ТЕЛЯТ, СВИНЕЙ И ЯГНЯТ

Петров В.В., Мацинович М.С., Белко А.А., Мацинович А.А., Романова Е.В.
УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины»,
г. Витебск, Республика Беларусь

*Было проведено определение показателей острой токсичности и терапевтической эффективности препарата ветеринарного «Гамитровет», содержащего в качестве АДВ гамитромицин, при респираторных болезнях телят, ягнят и поросят. Установлены показатели острой токсичности и рассчитана LD₅₀, которая для ветеринарного препарата «Гамитровет» составила при однократном подкожном введении белым лабораторным мышам - 3757,5 мг/кг, а при однократном пероральном введении белым лабораторным мышам - 4376,25 мг/кг. Ветеринарный препарат «Гамитровет» является эффективным средством в схемах лечения крупного рогатого скота, свиней и овец при респираторных болезнях и позволяет достигать терапевтической эффективности в пределах 90–100%. **Ключевые слова:** бронхопневмония, гамитромицин, гамитровет, телята, овцы, свиньи.*

INDICATORS OF ACUTE TOXICITY OF A VETERINARY PREPARATION "GAMITROVET" AND ITS THERAPEUTIC EFFICACY FOR RESPIRATORY DISEASES IN CALFS, PIGS AND LAMBS

Petrov V.V., Matsinovich M.S., Belko A.A., Matsinovich A.A., Romanova E.V.
Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

*Determination was carried out of indicators of acute toxicity and therapeutic efficacy of a veterinary drug "Gamitrovvet", containing gamithromycin as AAS, for respiratory diseases in calves, lambs and piglets. Indicators of acute toxicity were defined, and LD₅₀ for a veterinary drug "Gamitrovvet" was calculated, which after a single subcutaneous injection to white laboratory mice made 3757.5 mg / kg, and after a single oral administration to white laboratory mice made 04376.25 mg / kg. A veterinary drug "Gamitrovvet" is an effective means in treatment of cattle, pigs and sheep with respiratory diseases, and allows achieving therapeutic efficacy in the range of 90 – 100%. **Keywords:** bronchopneumonia, gamithromycin, gamitrovvet, calves, sheep, pigs.*

Введение. Особенности этиопатогенеза и распространения болезней в условиях промышленного животноводства обуславливают широкое применение антимикробных средств [1 - 4]. Они используются для борьбы с условно-патогенной и патогенной микрофлорой. Чаще всего из этих средств используются антибиотики и сульфаниламиды, как более эффективные и позволяющие значительно снизить заболеваемость, тяжесть течения и летальность [5 – 8].