

УДК 619:616.995.1:136.597

**ФАРМАКОКИНЕТИКА МЕТРОНИДАЗОЛА И ТИЛОЗИНА ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ
ВВЕДЕНИИ ЖИВОТНЫМ В СОСТАВЕ КОМПОЗИЦИОННОГО ПРЕПАРАТА**

В.П. ТОЛОКОННИКОВ, Ю.В. ДЬЯЧЕНКО, О.А. ДОЛГОВА

ТОЛОКОННИКОВ Василий Петрович – профессор кафедры паразитологии, ветеринарно-санитарной экспертизы, анатомии и патанатомии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет», доктор ветеринарных наук

ДЬЯЧЕНКО Юлия Васильевна – доцент кафедры паразитологии, ветеринарно-санитарной экспертизы, анатомии и патанатомии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет», кандидат ветеринарных наук

ДОЛГОВА Ольга Александровна - аспирант кафедры паразитологии, ветеринарно-санитарной экспертизы, анатомии и патанатомии ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет»

Адрес: ул. Серова, 523, г. Ставрополь, 355019. Тел. (+7)9624534021. (+7)9614525738, (+7)9288173379. E-mail: w.tol@mail.ru; ydiash@mail.ru.

Ключевые слова: фармакокинетика, антибиотики, композиционный препарат, лекарственные средства, концентрация, желудочно-кишечный тракт, тилозин, метронидазол.

В статье представлены данные изучения фармакокинетики лекарственных средств (тилозина, метронидазола) используемых в составе композиционного препарата, предназначенного для лечения и профилактики болезней желудочно-кишечного тракта у свиней.

Библ. 5.

Актуальность исследования. В практике лечения и профилактики ассоциативных (инвазионных и инфекционных) болезней сельскохозяйственных животных все большее значение приобретают комбинированные препараты, фармакологические свойства которых определяются способностью воздействия на различные системы микробной клетки, суммирования эффекта антимикробной активности, предупреждения возможности формирования резистентных рас микроорганизмов [1,4,5]. Уже в 1990 году более 25% перечня Реестра лекарственных средств Российской Федерации были представлены композиционными препаративными формами [2,3].

Разработка новых средств терапии болезней свиней заразной этиологии постоянно находится в поле зрения ветеринарной науки и практики.

Цель и задачи исследования заключались в:

- изучении фармакокинетики препаратов метронидазол и тилозин, входящих в состав разработанного нами композиционного состава «Композит» («Антибактериальное лекарственное средство для лечения и профилактики желудочно-кишечных болезней сельскохозяйственных животных» - патент Российской Федерации на изобретение № 2360667 от 10.07.2009 г.);

- проведении мониторинга концентрации метронидазола и тилозина в сыворотке крови и сроков их элиминации из организма обработанных животных при парентеральном введении в составах водного раствора и масляной эмульсии.

Материалы и методы исследований. Исследования проводили в производственных условиях на 30 поросятах 3-х месячного возраста (с подтвержденным диагнозом балантидиоз и сальмонеллез). Животных разделили на 3 группы (по 5 голов в первой и второй и 20 - в третьей). Поросятам первой группы парентерально ввели препарат «композит» в дозе 2мл./10 кг. массы тела. Поросят второй группы (аналогичным способом) однократно обработали водными растворами метронидазола (500 мг./гол) и тилозина (1000 мг./гол.). Обработки животных третьей группы препаратом «композит» (с целью лечения балантидиоза и сальмонеллеза) проводили в течение 10 суток, пятикратно, с интервалом 24 часа.

Для количественного учета препаратов в сыворотке крови использовали методы тонкослойной хроматографии (ТСХ) и спектроскопии в ультрафиолетовом спектре (УФС). УФ – спектры снимали на спектрофотометре СФ – 46 при длине волны 440 нм. Для ТСХ применяли пластинки «Silufol-254». Определение концентрации препаратов в сыворотке крови у обработанных животных осуществляли методом математического моделирования фармакокинетических процессов.

Результаты исследования и выводы.

Полученные результаты исследований фармакокинетики *метронидазола* свидетельствуют о том, что это лекарственное средство, введенное парентерально в дозе 500 мг на одно животное в формах водного раствора и водно-масляной эмульсии, регистрируется в сыворотке крови поросят

в различные сроки. Для достижения сывороточной концентрации метронидазола в диапазоне 8,03 – 12,08 мкг/мл при однократном введении поросётам водного раствора, требуется 4 – 8 часов. Через 12 часов количество метронидазола составляло 9,01 мкг/мл с последующим прогрессивным снижением до следовых значений через 32 часа. В отмеченные сроки концентрация метронидазола у животных с введением водно-масляной эмульсии достигала 8,15 мкг/мл и оставалась на уровне обеспечения лечебной эффективности в течение 24-х часов (8,01±0,3), с максимальным подъёмом значений показателя через 16 часов (13,0±0,3). В последующем отмечено снижение концентрации метронидазола до следовых значений через 48 час. (таблица 1).

Таблица 1 - Сроки регистрации метронидазола в сыворотке крови обработанных животных

Сроки наблюдения, час	Содержание метронидазола, мкг/мл	
	Водный раствор	Масляная эмульсия
1	4,35±0,2	2,31±0,3
4	8,03±0,1	4,75±0,2
8	12,08±0,3	8,15±0,1
12	9,01±0,2	10,03±0,2
16	5,02±0,3	13,0±0,3
20	2,50±0,1	9,17±0,5
24	1,31±0,2	8,01±0,3
28	0,16±0,3	4,70±0,2
32	сл.	2,21±0,4
36	н.о.	1,15±0,3
40	н.о.	0,75±0,2
44	н.о.	сл
48	н.о.	сл
52	н.о.	н.о.

Примечание: сл – следовые количества препарата, н.о. – не обнаружено.

Через 52 часа его наличия препарата в сыворотке крови обработанных поросётов не регистрировали. Таким образом, установили более продолжительную циркуляцию метронидазола в составе водно-масляной эмульсии в крови обработанных животных в сравнении с водным раствором. Отмечено превышение уровня концентрации лечебной дозы препарата в 1,59 раза через 16 часов после его введения. Поддержание концентрации этого препарата на уровне лечебной дозы в течение суток способно обеспечить высокую эффективность терапевтических мероприятий при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у свиней заразной этиологии.

Определяли концентрацию тилозина в сыворотке крови поросётов обработанных препаратом в дозе 1000 мг на одно животное. Максимальную концентрацию тилозина при введении водного его раствора регистрировали через 4-8, а его присутствие в течение 24 часов, таблица 2.

Таблица 2 - Концентрация тилозина в сыворотке крови поросётов

Сроки наблюдения, час	Содержание тилозина, мкг/мл	
	Препаративные формы	
	Водный раствор	Водно-масляная эмульсия
1	2,03±0,1	1,92±0,3
4	7,11±0,2	4,03±0,2
8	7,09±0,3	7,25±0,1
12	0,95±0,2	5,39±0,2
16	н.о.	1,03±0,1
20	н.о.	0,15±0,2
24	н.о.	сл
28	н.о.	н.о.

Примечание: н.о. – не обнаружено, сл – следы препарата

В процессе исследований установили, что метронидазол у поросётов, обработанных препаратом «композит», выводился из организма (за исключением почек) в течение 48-ми часов (таблица 3).

Таблица 3 - Сроки элиминации метронидазола из организма поросётов, обработанных препаратом «композит»

Органы и ткани	Наличие препаратов (мкг/кг) через ... час					
	Метронидазол					
	4	8	12	24	48	72
Кишечник	1,4±0,1	2,9±0,2	3,2±0,1	3,9±0,4	0,1±0,1	н.о.

Легкие	0,3±0,1	0,3±0,2	0,6±0,1	0,9±0,2	сл.	н.о.
Печень	1,2±0,4	2,7±0,1	4,0±0,3	3,9±0,2	0,1±0,4	н.о.
Селезенка	0,3±0,1	0,5±0,2	0,8±0,1	0,8±0,2	сл	н.о.
Почки	1,4±0,3	3,7±0,4	4,3±0,4	3,5±0,3	0,2±0,1	сл

Примечание: н.о. – не обнаружено, сл – следовые количества препарата

Максимальное количество тилозина в организме поросят, обработанных препаратом «композит», регистрировали в течение 8 – 12 часов, а его присутствие - в течение 24 часов (таблица 4).

Таблица 4 - Сроки элиминации тилозина из организма поросят, обработанных препаратом «композит»

Органы и ткани	Наличие препаратов (мкг/кг) через ... час					
	Тилозин					
	4	8	12	24	48	72
Кишечник	2,0±0,2	4,1±0,3	5,3±0,2	2,2±0,3	н.о	н.о.
Легкие	0,5±0,1	1,9±0,1	2,1±0,2	1,0±0,1	н.о.	н.о.
Печень	0,3±0,1	2,7±0,3	2,2±0,2	2,4±0,2	н.о	н.о.
Селезенка	0,4±0,2	0,6±0,1	0,9±0,1	1,1±0,2	н.о.	н.о.
Почки	0,3±0,1	2,6±0,2	3,2±0,3	4,5±0,3	сл.	н.о.

Примечание: н.о. – не обнаружено, сл. – следовые количества препарата

Полученные результаты исследований подтвердили возможность использования препарата «композит» с регламентом 24 часа между инъекциями. Установили, что экстенсивность пятикратной (с интервалом 24 часа) обработки поросят препаратом «композит» при балантидиозе и сальмонеллезе, составила 85,3%, что свидетельствуют о возможности применения препарата «композит» в практике борьбы с ассоциативными паразитозами свиней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев В.Ф., Волков И.Б., Нечаева Л.А. и др. Резистентность эшерихий и сальмонелл к применяемым антибиотикам // Ветеринария. - 1989. № 7. - С. 30-31.
2. Малов Д.Н. Терапевтическая эффективность сульф-гранул и метронидазола (25%). - Теория и практика борьбы с паразитарными болезнями / Всерос. ин-т гельминтологии. Москва, 2004; Вып. 5. - С. 232-234.
3. Паршин П.А. Перспектива комбинированных препаратов в профилактике и терапии гастроэнтеритов бактериальной этиологии у молодняка животных// Экологические аспекты эпизоотологии и патологии животных. Международная научно-производственная конференция, посвященная 100-летию со дня рождения члена-корреспондента ВАСХНИЛ В.Т. Котова: сб. науч. тр. - Воронеж, 1999. – С. 366-368.
4. Соколов В.Д. Комбинированное применение антимикробных средств // Фармакология и токсикология новых лекарственных средств и кормовых добавок в ветеринарии. - Л., 1990. - С.5-9.
5. Соколов В.Д., Ноздрин Г.А., Рыбаков Ю.Н. Лекарственные средства, применяемые в ветеринарной практике. Справочник. - Новосибирск. 1992. – 262 с.

Studying metronidazole and tylozin pharmacokinetic at the parenteral injection into the animals as a part of the composite preparation.

Tolokonnikov Vasily P. – the Professor of the department of parasitology vet. sanitary examination, anatomy and pathological anatomy of Stavropol State Agrarian University.

Address: Pushkin St., b.14 f. 28, t. Stavropol, Russian Federation, 355017.

89624534021. E-mail: w.tol@mail.ru

Diachenko Yulia V., Ph.D. of Veterinary Medicine, docent of the department of parasitology vet. sanitary examination, anatomy and pathological anatomy of Stavropol State Agrarian University

Address: 98 fl., 69-1, Dovatorstev st., Stavropol, Russia 355042

Tel. 8 961 4525738, E-mail: ydiash@mail.ru

Dolgova Olga A. - the graduate student of the department of parasitology vet. sanitary examination, anatomy and pathological anatomy Stavropol State Agrarian University.

Address: Serov St., b. 523 f.705, t. Stavropol, Russian Federation, 355023.

Tel. 89288173379

Keywords: pharmacokinetics, antibiotics, preparations, balantidiosis, gastrointestinal path, helminthes, tylosin, metronidazole.

Summary: The following article presents the data of studying medicines (tylosin, metronidazole) pharmacokinetics as a component of the composite preparation intended for treatment and prevention the diseases of gastrointestinal path in swine with a diarrhea syndrome.

BIBLIOGRAPHIC REFERENCES

1. Kovalev V.F., Volkov I., Nechayev L.A. and other. Resistance of Escherichia and Salmonella to antibiotics// Veterinaria. - 1989. -№7. - p. 30-31.
2. Malov D.N. Therapeutic efficacy of sulph-granules and metronidazole (25%). - The theory and practice of control of parasitic diseases / All-Russia Institute of Helminthology. - Moscow, 2004, Vol. 5. - p. 232-234.
3. Parshin P.A. Vista combined drugs in the prevention and treatment of bacterial gastroenteritis in young animals Ethnology // Environmental aspects epizootiology and pathology of animals. International scientific-production conference dedicated to the 100th anniversary of the birth of Corresponding Member of the Academy of Agricultural Sciences, V.T. Kotov: collection of scientific papers - Voronezh, 1999. – p. 366-368.
4. Sokolov V.D. Combined use of antibiotics // Pharmacology and toxicology of new drugs and feed additives in animal health. - L., 1990. - P.5-9.
5. Sokolov V.D., Nozdrin G.A., Rybakov Yu. N. Drugs used in veterinary practice. Handbook. - Novosibirsk. 1992. – 262 p.