

Изучение фармакокинетики действующих веществ препарата «Энтриким» при применении его животным

Марьяна Мухамедовна Лигидова, Елизавета Антоновна Толстова, Александр Мефодьевич Семиволос,
Валерий Александрович Агольцов, Марина Петровна Мариничева

Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова, г. Саратов, Россия, e-mail: marinichevamp@gmail.com

Аннотация. Проведены экспериментальные исследования по изучению фармакокинетики действующих веществ антибактериального препарата «Энтриким»: тилмикозина фосфат и энрофлоксацина. Полученные данные показали, что применение этого препарата отвечает требованиям безопасного использования мяса от различных видов животных. При этом установлены некоторые ограничения: после применения препарата «Энтриким» свиньям убой животных разрешается не ранее чем через 4 суток, крупного рогатого скота – через 6 суток; реализация молока возможна через 36 ч.

Ключевые слова: фармакокинетика; препарат «Энтриким»; действующие вещества; энрофлоксацин; тилмикозин фосфат; свиньи; крупный рогатый скот.

Для цитирования: Лигидова М. М., Толстова Е. А., Семиволос А. М., Агольцов В. А., Мариничева М. П. Изучение фармакокинетики действующих веществ препарата «Энтриким» при применении его животным // Аграрный научный журнал. 2022. № 8. С. 47–49. <http://dx.doi.org/10.28983/asj.y2022i8pp47-49>.

Study of the pharmacokinetics of active substances of «Entrikim» when used in animals

Maryana M. Ligidova, Elizaveta A. Tolstova, Alexander M. Semivolos, Valery A. Agoltsov, Marina P. Marinicheva

Saratov State Agrarian University named after N.I. Vavilov, Saratov, Russia

e-mail: marinichevamp@gmail.com

Abstract. Experimental studies were carried out to analyze the pharmacokinetics of the active ingredients of the antibacterial preparation «Entrikim»: tilmicosine phosphate and enrofloxacin. The data obtained showed that the use of this preparation meets the requirements for the safe use of meat of various animal species. At the same time, some restrictions have been established: after the use of «Entrikim», pigs are allowed to slaughter animals no earlier than after 4 days, cattle - after 6 days; milk can be sold after 36 hours.

Keywords: pharmacokinetics; «Entrikim»; active ingredients; enrofloxacin; tilmicosin phosphate; pigs; cattle.

For citation: Ligidova M. M., Tolstova E. A., Semivolos A. M., Agoltsov V. A., Marinicheva M. P. Study of the pharmacokinetics of active substances of «Entrikim» when used in animals // Agrarnyy nauchnyy zhurnal = Agrarian Scientific Journal. 2022;(8):47–49. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.28983/asj.y2022i8pp47-49>.

Введение. Препарат «Энтриким» применяют для лечения сельскохозяйственной птицы при болезнях бактериальной этиологии: колибактериозе, сальмонеллезе, хронических респираторных заболеваниях, стрептококкозе, некротическом энтерите, гемофиллезе, микоплазмозе, смешанных и вторичных инфекциях [1, 2]. Препарат «Энтриким» содержит в своем составе тилмикозина фосфат и энрофлоксацин.

Энрофлоксацин – сильное противомикробное средство последнего поколения фторхинолонов. Энрофлоксацин действует бактерицидно, направленно, блокируя фермент микробного ядра – ДНК-гиразу [5, 6, 9]. Отличительной особенностью энрофлоксацина является его широкий спектр действия, охватывающий грамположительные, грамотрицательные бактерии и микоплазмы [3, 7]. Он не вызывает перекрестной сопротивляемости с классическими антибиотиками, не оказывает токсического действия, не вызывает аллергических реакций [4, 8, 10, 11].

Тилмикозина фосфат – полусинтетический антибиотик из макролидов с широким спектром действия. Он активен в отношении большинства грамположительных и некоторых грамотрицательных микроорганизмов. Механизм бактериостатического действия тилмикозина заключается в блокировании белкового синтеза в микробной клетке на рибосомальном уровне [2].

К сожалению, сведения о влиянии препарата «Энтриким» на безопасность использования продукции от сельскохозяйственных животных весьма ограничены.

Цель данной работы – определить количество остаточных веществ препарата «Энтриким» в организме свиней, крупного рогатого скота и молоке коров.

Методика исследований. Опыт по определению остаточных веществ тилмикозина фосфата и энрофлоксацина в мышечной и жировой тканях проводили на поросятах в подсосный период. Им ежедневно подкожно вводили 2 мг меченного радиоактивным изотопом тилмикозина фосфата и энрофлоксацина на 1 кг массы тела в течение 5 дней. Определяли содержание тилмикозина фосфата и энрофлоксацина в мышечной и жировой тканях у телят в подсосный период, вводили препарат внутримышечно. Затем проводили убой животных группами по 4 особи, в зависимости от времени, прошедшем от момента последней инъекции препарата. Для исследования содержания остаточных веществ в молоке использовали группу животных из восьми коров.





Энрофлоксацин, меченный радиоактивным изотопом, вводили подкожно в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 5 дней. Образцы молока отбирали в различные временные промежутки. Суммарные остаточные вещества в тканях определяли при помощи сцинтилляционного счетчика, а остаточное содержание тилмикозина фосфата и энрофлоксацина определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой.

Результаты исследований. У поросят в подсосный период снижение уровня остаточного тилмикозина фосфата в мышечной и жировой тканях происходило практически параллельно снижению уровня суммарных остаточных веществ. Около 90 % суммарных остаточных веществ в печени были представлены тилмикозином фосфатом через 4 ч после введения последней дозы, а через 96 ч наблюдали снижение до 40 %.

Уровень остаточного тилмикозина фосфата, согласно результатам ВЭЖХ, в печени снижался с 1327–3105 мкг/кг через 4 ч после введения до 19–36 мкг/г после 96 ч от момента последнего введения препарата (табл. 1). Уровень остаточного тилмикозина фосфата в почках снижался с 3602–4782 до 39–59 мкг/кг за тот же период. В мышечной ткани уровень снижался с 1776–2207 до 16–23 мкг/кг, в тканях в месте инъекции – с 2985–4410 до 15–25 мкг/кг и в жировой ткани – с 504–2023 до 8,5–3,0 мкг/кг.

Через 192 ч после последней инъекции препарата концентрация остаточного тилмикозина фосфата в большинстве тканей организма была ниже предела количественного определения (ПКО) используемой методики.

Таблица 1

Интервал концентраций тилмикозина фосфата в тканях свиней на различных временных этапах после последнего введения препарата, мкг/кг

Ткань	Через 4 ч	Через 96 ч	Через 192 ч
Печень	1327–3105	19–36	<ПКО
Почки	3602–4782	39–59	<ПКО
Мышечная	1776–2207	16–23	<ПКО
Жировая	504–2023	<8,5–3,0	<ПКО
Ткани в месте инъекции	2985–4410	15–25	<ПКО

При определении остаточного количества энрофлоксацина отмечали быстрое снижение уровня остаточных веществ. Так, остаточный энрофлоксацин был обнаружен только в 1 из 4 образцов ткани печени (49 мкг/кг), в одном из 4 образцов тканей почек (82 мкг/кг) через 4 дня после последнего введения препарата.

Обнаружить остаточные вещества в жировой ткани удалось только в образцах, взятых через 4 ч после последнего введения препарата, – от 369 до 1826 мкг/кг (табл. 2). Уровень остаточных веществ в тканях в точках инъекции оказался в диапазоне от 907 до 1118 мкг/мл через 4 ч после последнего введения. Через 2 дня после последнего введения препарата уровень снизился до 21–88 мкг/кг.

Таблица 2

Интервал концентраций энрофлоксацина в тканях свиней на различных временных этапах после последнего введения препарата, мкг/кг

Ткань	Через 4 ч	Через 48 ч	Через 96 ч
Печень	–	–	<ПКО – 49
Почки	–	–	<ПКО – 82
Жировая	369–1826	<ПКО	<ПКО

После убоя 4 телят концентрация остаточных веществ в печени через 4 ч после введения препарата составляла 30–198 мкг/кг, а к 96 ч снизилась до 37–61 мкг/кг (табл. 3).

Таблица 3

Интервал концентраций энрофлоксацина в тканях телят на различных временных этапах после последнего введения препарата, мкг/кг

Ткань	Через 4 ч	Через 96 ч	Через 192 ч
Печень	30–198	37–61	<ПКО
Почки	53–164	47–111	<ПКО – 36
Мышечная	<ПКО – 65	27–44	<ПКО
Жировая	<ПКО	<ПКО	<ПКО

В почках концентрация остаточных веществ в аналогичный период времени снизилась с 53–164 до 47–111 мкг/кг, в мышечной ткани – с <ПКО – 65 до 27–44 мкг/кг, в тканях в месте укола – с 25–61 до 25–43 мкг/кг. Только в одном из образцов тканей, взятом из почек, были обнаружены остаточные вещества (36 мкг/кг) после 192 ч после последнего введения препарата. ПКО используемого метода определения был равен 25 мкг/кг.

Исследования остаточного вещества в молоке у коров показали, что в молоке из первого удоя после завершения лечения находилось оно было в диапазоне от 180 до 679 мкг/л. Затем, в третьем удое, уровень остаточных веществ снизился до <10–34 мкг/л. В 5-м удое уровень остаточных веществ во всех образцах был ниже ПКО, установленного для применяемой методики (табл. 4).

Таблица 4

Интервал концентраций энрофлоксацина в молоке коров на различных временных этапах после последнего введения препарата, мкг/кг

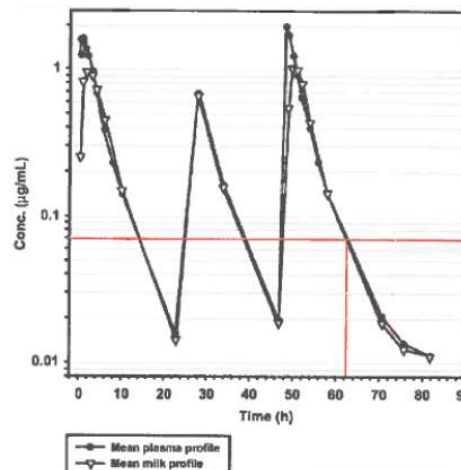
Молоко	12 ч	36 ч	60 ч
	180–679	10–34	<ПКО

Большой интерес для нас представляли исследования по определению концентрации энрофлоксацина в плазме и молоке лактирующих коров. Профиль «концентрация – время» энрофлоксацина в молоке практически полностью соответствует профилю плазмы (см. рисунок).

После первого введения T_{max} было равно 2,5 ч при C_{max} 1,024 мкг/мл. После третьего введения этот показатель повысился до 1,074 мкг/мл. Период полувыведения был достаточно быстрым – 3,11 ч.

На рисунке показана концентрация энрофлоксацина ниже максимального допустимого уровня остаточных веществ 75 мкг/кг (=0,07 мкг/мл) около 63 ч после первого введения и через 15 ч после последнего введения препарата.

Заключение. Данные проведенных экспериментальных исследований свидетельствуют том, что после подкожного применения препарата «Энтриким» свиньям убой животных разрешается не ранее чем через 4 суток, а убой телят после внутримышечного введения – через 6 суток. При внутримышечном введении препарата «Энтриким» реализация молока возможна не ранее чем через 36 ч.



Средний профиль «концентрация – время» энрофлоксацина в плазме и молоке коров после введения препарата

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карасёв Д. К. Результаты исследований остаточных количеств 5% препарата «Энтриким» в молоке и тканях крупного рогатого скота // Сборник статей XII Национальной науч.-практ. конф. с международным участием. Нальчик. 2021. С. 282–284.
2. Тримикозин – новый противомикробный препарат для птицеводства / А.А. Кузьмин [и др.] // Ветеринария. 2012. № 9(118). С. 22–24.
3. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril in calves and pigs // Veterinary Medical Reviews. 1987a. No. 2. P. 122–129.
4. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril in poultry // Veterinary Medical Reviews. 1987b. No. 2. P. 130–136.
5. Bauditz R., Results of clinical studies with Baytril in dogs and cats // Veterinary Medical Reviews, 1987c. No. 2. P. 137–144.
6. Divers S. J., Stahl S. J. Mader's Reptile and Amphibian Medicine and Surgery-EBook. 3rd ed. Marietta, GA: Elsevier Health Sciences (2019).
7. Grobbel M., Lübke-Becker A., Wieler L. H., Froyman R., Friederichs S., Filios S. Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones // Vet. Microbiol. 2007. Vol. 124. P. 73–81.
8. Papich M. G. Enrofloxacin. In: M. G. B. T.-S. H. of V. D, editors. Saunders Handbook of Veterinary Drugs, Small and Large Animal. 4th ed. St. Louis, MO: W.B. Saunders. 2016. P. 287–289.
9. Scheer M. Concentrations of active ingredient in the serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril // Veterinary Medical Reviews. 1987. No. 2. P. 104–118.
10. Schroder J. Enrofloxacin: a new antimicrobial agent // Journal of the South African Veterinary Association. 1989. No. 60. P. 122–124.
11. Troughon T., Lefebvre S. A review of enrofloxacin for veterinary use // Open J. Vet Med. 2016. No. 6. P. 40–58.

REFERENCES

1. Karasev D.K. The results of studies of residual amounts of 5% of the drug «Entrikim» in milk and tissues of cattle. *Collection of articles of the XII National scientific and practical conf. with international participation*. Nalchik. 2021: 282–284.
2. Trimycosin - a new antimicrobial drug for poultry / A.A. Kuzmin et al. *Veterinary*. 2012; 9(118): 22–24.
3. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril in calves and pigs. *Veterinary Medical Reviews*. 1987a; 2: 122–129.
4. Bauditz R. Results of clinical studies with Baytril in poultry. *Veterinary Medical Reviews*. 1987b; 2: 130–136.
5. Bauditz R., Results of clinical studies with Baytril in dogs and cats. *Veterinary Medical Reviews*. 1987c; 2: 137–144.
6. Divers S. J., Stahl S. J. Mader's Reptile and Amphibian Medicine and Surgery-EBook. 3rd ed. Marietta, GA: Elsevier Health Sciences (2019).
7. Grobbel M., Lübke-Becker A., Wieler L. H., Froyman R., Friederichs S., Filios S. Comparative quantification of the in vitro activity of veterinary fluoroquinolones. *Vet. microbiol.* 2007; 124: 73–81.
8. Papich M. G. Enrofloxacin. In: M. G. B. T.-S. H. of V. D, editors. Saunders Handbook of Veterinary Drugs, Small and Large Animal. 4th ed. St. Louis, MO: W.B. Saunders. 2016: 287–289.
9. Scheer M. Concentrations of active ingredient in the serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril. *Veterinary Medical Reviews*. 1987; 2: 104–118.
10. Schroder J. Enrofloxacin: a new antimicrobial agent. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1989; 60: 122–124.
11. Troughon T., Lefebvre S. A review of enrofloxacin for veterinary use. *Open J Vet Med*. 2016; 6: 40–58.

Статья поступила в редакцию 06.06.2022; одобрена после рецензирования 07.07.2022; принята к публикации 15.07.2022.
The article was submitted 06.06.2022; approved after reviewing 07.07.2022; accepted for publication 15.07.2022.

